PFLÜGERS ARCHIV

FÜR DIE GESAMTE

PHYSIOLOGIE

DES MENSCHEN UND DER TIERE

HERAUSGEGEBEN

VON

E. ABDERHALDEN HALLE A. S. **A. BETHE** FRANKFURT A. M. **R. HÖBER** KIEL

190. BAND

MIT 86 TEXTABBILDUNGEN

BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1921

R752

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Rosemann, R. Beiträge zur Physiologie der Verdauung. VIII. Mitteilung. Die Bedeutung der Chlorverarmung des Körpers für die Magensaftsekretion 1

Kauffmann, Friedrich und **Wilhelm Steinhausen.** Über die Abhängigkeit der Reflexzeit von der Stärke des Reizes. (Mit 7 Textabbildungen) . 12

de Boer, S. Die autonome Innervation des Skelettmuskeltonus 41

Vorschütz, Joseph. Ruhestrom und Durchlässigkeit. II. Mitteilung. Untersuchungen mit Alkaloidsalzen und einigen anderen organischen Elektrolyten. (Mit 3 Textabbildungen) 54

v. Kries, J. Bemerkungen zur Theorie der Muskeltätigkeit 66

Senner, Wilhelm. Über Atmung in bewegter Luft. (Mit 2 Textabbildungen) 97

Kreidl, A. und **S. Gatscher.** Physiologisch-akustische Untersuchungen. II. Mitteilung. Über das diotische Schwebungsphänomen bei einem einseitigen Tauben (Acusticus-Tumor) 106

Kolm, Richard und **Ernst P. Pick.** Über inverse Herzwirkungen parasympathischer Gifte. (Mit 6 Textabbildungen) 108

Atzler, Edgar und **Gunther Lehmann.** Über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Gefäße. (Mit 3 Textabbildungen) 118

Riesser, Otto. Untersuchungen an überlebenden roten und weißen Kaninchenmuskeln. (Mit 12 Textabbildungen) 137

Kochmann, M. Wirkung des Cocains auf das Froschherz und seine Gewöhnung an das Gift. (Mit 16 Textabbildungen) 158

Handovsky, Hans. Quantitative Beiträge zur Frage des Zusammenwirkens von Ionen und organischen Giften. I. Mitteilung. (Mit 1 Textabbildung) 173

Weigert, Fritz. Ein photochemisches Modell der Retina. (Mit 3 Textabbildungen) 177

Heesch, Karl. Untersuchungen über die Umladbarkeit von Zellen, Zellbestandteilen und Membranen. (Mit 1 Textabbildung) 198

Basler, Adolph. Über die Blutbewegung in den Capillaren. II. Mitteilung. Beziehungen zwischen Strömungsgeschwindigkeit und Druck. (Mit 6 Textabbildungen) 212

Wachholder, Kurt. Haben die rhythmischen Spontankontraktionen der Gefäße einen nachweisbaren Einfluß auf den Blutstrom? (Mit 3 Textabbildungen) 222

Ebbecke, U. Die lokale galvanische Reaktion der Haut. (Mit 2 Textabbildungen) 230

Fleisch, Alfred. Die Wasserstoffionenkonzentration als Regulator der Atemgröße 270

Le Heux, J. W. Cholin als Hormon der Darmbewegung. III. Mitteilung. Die Beteiligung des Cholins an der Wirkung verschiedener organischer Säuren auf den Darm. (Mit 19 Textabbildungen) 280

— Cholin als Hormon der Darmbewegung. IV. Mitteilung. Über den Einfluß des Cholins auf die normale Magen-Darmbewegung. (Mit 2 Textabbildungen) 301

Schanz, Fritz. Die physikalischen Vorgänge bei der optischen Sensibilisation 311

Autorenverzeichnis 321

16684

Beiträge zur Physiologie der Verdauung.

VIII. Mitteilung.

Die Bedeutung der Chlorverarmung des Körpers für die Magensaftsekretion.

Von

R. Rosemann.

(Aus dem physiologischen Institut der westfälischen Wilhelms-Universität Münster.)

(Eingegangen am 4. April 1921.)

In Bd. 1, S. 354—366 des Tohoku Journal of experimental Medicine hat M. Takata eine Arbeit: „Relation of lack of chlorids in the animal body to hydrochloric acid of the gastric juice" veröffentlicht, deren Ergebnisse in vollständigem Gegensatz zu denen der bisherigen Untersucher dieser Frage zu stehen scheinen. Bisher hatte sich übereinstimmend ergeben, daß bei Chlorverarmung des Körpers der Magensaft an Menge und Salzsäuregehalt deutlich abnimmt bis zu vollständiger Sistierung der Magensaftsekretion und Auftreten von Magenblutungen und daß unter deutlichen Störungen des Allgemeinbefindens der Appetit völlig verloren geht, so daß das Versuchstier schließlich jede Nahrung verweigert, auch wenn es sich in einem über mehrere Tage fortgesetzten Hungerzustande befindet. Ich hatte gefunden, daß diese Erscheinungen bereits auftreten, wenn ungefähr 20% des ursprünglichen Chlorgehalts des Tieres dem Körper entzogen worden sind[1]). Takata kommt dagegen zu dem Ergebnis, daß sogar nach einem Verlust von 26,4% des anfänglichen Chlorgehalts des Körpers ein Magensaft von starker Acidität abgesondert werden kann und daß kein Grund vorliegt für die Annahme, daß Verarmung an Chloriden den Appetit herabsetzt. Die abweichenden Resultate der früheren Autoren führt Takata allgemein nicht auf die Chlorverarmung, sondern auf andere Momente zurück, ohne jedoch in eine nähere Erörterung dieser Versuche einzugehen. Um so mehr erscheint mir eine kritische Betrachtung des Takataschen Versuchs notwendig, um die Ursache dieser Widersprüche klarzulegen.

[1]) R. Rosemann, Beitr. z. Physiol. d. Verdauung. 3. Mitteil. Die Magensaftsekretion bei Verminderung des Chlorvorrates des Körpers. Arch. f. d. ges. Physiol. **142**, 208. 1911. (S. 233.)

Takata hat einen Hund von 18 kg Gewicht mit einem kleinen Magen nach Pawlow und einer Fistel der Parotis 60 Tage lang bei einer chlorarmen Nahrung gehalten. Die Chloraufnahme während des ganzen Versuchs betrug 2,27 g, die Chlorabgabe im Harn, dem Magensafte des kleinen Magens und dem an einem Tage Erbrochenen 7,58 g, so daß ein Chlorverlust von 5,31 g vom Körper stattgefunden hat. Legt man den von mir gefundenen Wert für den Chlorgehalt des normalen Hundekörpers von 0,112% zugrunde[1]), so besaß der Hund am Anfang des Versuchs einen Chlorvorrat von 20,16 g, der Chlorverlust betrug also 26,4% des Anfangswertes. Takata schätzt den tatsächlichen Chlorverlust sogar noch größer, auf ungefähr 30%, da der Chlorverlust durch den nach außen durch die Fistel abgesonderten Speichel, das zur Analyse entzogene Blut und den Harn der ersten 3 Tage, der nicht untersucht wurde, hinzuzurechnen sein würde. Diese Überlegung ist, was den Chlorverlust im Harn während der ersten 3 Versuchstage anlangt, irrtümlich, denn Takata hat diesen Harn zwar nicht untersucht, aber doch das darin enthaltene Chlor bereits schätzungsweise in Anrechnung gebracht. Der Chlorverlust im Magensafte des kleinen Magens betrug an den ersten 3 Tagen nach der Tabelle Takatas 0,0818—0,1363—0,1744 g, für den Gesamtchlorverlust dieser 3 Tage gibt er an 0,1303—0,1849—0,2230 g, also jedesmal pro Tag mehr 0,0485—0,0486 g. Der Chlorverlust im Harn des 4. und 5. Tages betrug im Durchschnitt 0,0482 g, dieser Wert ist also offenbar schätzungsweise auch für die 3 ersten Tage tatsächlich bereits angerechnet worden. Es wären also zu dem Chlorverlust von 5,31 g im ganzen nur noch der Chlorgehalt des Speichels und des zur Analyse entnommenen Blutes hinzuzurechnen. Warum Takata den Chlorgehalt des Blutes, das ja doch untersucht worden ist, nicht mit seinem genauen Werte in Rechnung setzt, ist nicht einzusehen; der Chlorverlust im Speichel bleibt leider unbekannt. Ob der für diese beiden Beträge von Takata geschätzte Chlorverlust von 1 g zutreffend ist, läßt sich danach nicht beurteilen.

Die Ernährung des Hundes bestand während der ersten 15 Tage in mehrfach ausgekochtem Fleisch. Takata überzeugte sich jedoch — worauf ich bereits bei meiner Besprechung der Cahnschen Versuche hingewiesen hatte[2]) — davon, daß auf diese Weise nur eine ungenügende Verarmung des Fleisches an Chlor zu erzielen ist. Selbst nach 17 mal wiederholtem Auskochen des Fleisches mit Wasser sank der Chlorgehalt nur von 0,07 auf 0,012%; außerdem nahm der Hund dieses ausgekochte

[1]) R. Rosemann, Beitr. z. Physiol. d. Verdauung. 2. Mitteil. Über den Gesamtchlorgehalt des tierischen Körpers. Arch. f. d. ges. Physiol. **135**, 177. 1910. (S. 192.)

[2]) R. Rosemann, Arch. f. d. ges. Physiol. **142**, 212. 1911.

Fleisch nur mit immer mehr steigendem Widerwillen und verweigerte schließlich die Aufnahme überhaupt. Takata verwandte daher während der letzten 45 Tage seines Versuchs gehacktes Fleisch, das einfach bei Zimmertemperatur mit Wasser $^1/_2$—1 Stunde geschüttelt worden war. Schon nach nur 3maligem Ausschütteln enthielt das Fleisch nur noch 0,006—0,009% Cl; es wurde außerdem von dem Hunde bis zum Schluß des Versuchs mit gutem Appetit gefressen. Ich habe mich durch einen eigenen Versuch davon überzeugt, daß in der Tat auf diese Weise eine sehr weitgehende Entziehung des Chlors zu erreichen ist; ich teile meine Resultate hier kurz mit.

1400 g gehacktes Rindfleisch wurden bei Zimmertemperatur mit 2800 ccm destillierten Wassers $^3/_4$ Stunde lang mit der Schüttelmaschine energisch geschüttelt; sie enthielten ursprünglich 0,0890% Cl = 1,2460 g im ganzen. Der abcolierte Extrakt betrug 2300 ccm und enthielt 0,7188 Cl, in den 1853 g Rückstand (einmal extr. Fleisch) blieben also 0,5272 Cl = 0,0285% (direkt bestimmt 0,0270%). Von diesem Rückstande wurden 1500 g mit 0,4275 g Cl ein zweites Mal mit 3000 ccm Wasser 1 Stunde lang ausgeschüttelt, der Extrakt (2800 ccm) enthielt 0,2870 g Cl, also blieben in den 1643 g Rückstand (zweimal extr. Fleisch) 0,1405 g Cl = 0,0086% (direkt bestimmt 0,0085). 1300 g des Rückstandes wurden schließlich ein drittes Mal mit 2600 ccm Wasser 1 Stunde lang ausgeschüttelt; sie enthielten 0,1148 g Cl und gaben in den Extrakt (2180 ccm) noch 0,0684 g Cl, es blieben also im Rückstande, der 1643 g betrug (dreimal extr. Fleisch) 0,0464 g Cl = 0,0028% (direkt bestimmt 0,0031). Es ist also in diesem Versuch durch dreimaliges Ausschütteln bei Zimmertemperatur dem Fleisch das Chlor in der Tat bis auf Spuren entzogen worden.

Zu der chlorarmen Ernährung fügte Takata als weiteres Hilfsmittel der Chlorentziehung die Verabreichung von KNO_3; an 15 Versuchstagen wurden dem Tiere je 3—6 g KNO_3 pro Tag verabfolgt, was jedesmal ein Steigen der Chlorausscheidung im Harne zur Folge hatte. Takata betont besonders, daß seine Methode der Chlorentziehung im Gegensatze zu der von mir angewandten Scheinfütterung bestanden habe in „diminishing chlorids by means of a fixed allowance of food and repeated administration of potassium nitrate". Daß auch in seinem Versuche die Chlorentziehung durch den nach außen abgeleiteten Magensaft des kleinen Magens eine Rolle gespielt hat, erwähnt er an dieser Stelle gar nicht, scheint also darauf wenig Gewicht zu legen. Und doch zeigt ein Blick auf seine Resultate, daß auch bei ihm die erreichte Chlorentziehung sogar einzig und allein durch die Absonderung des Magensaftes erzielt worden ist Die gesamte Chlorzufuhr betrug in Takatas Versuch 2,27 g, die Chlorausscheidung im Harn (einschließlich der ersten 3 Tage und der Tage mit KNO_3-Zufuhr) 2,16 g. Trotz der chlorarmen Ernährung und der Zufuhr von KNO_3 verlor das Tier also im Harn nicht einmal soviel Chlor als es in der Nahrung aufnahm. Dagegen betrug die Chlorausscheidung im Magensaft des kleinen Magens im ganzen 4,95 g, dazu kommt noch die Chlorausscheidung in dem

Erbrochenen mit 0,49 g, zusammen 5,44 g; der gesamte Chlorverlust betrug 5,31 g, also ungefähr ebensoviel als eben mit dem Magensafte und dem Erbrochenen an Chlor nach außen entleert wurde. Hätte Takata sich auf die Chlorentziehung beschränkt, die allein durch die chlorarme Ernährung und die Verabreichung von KNO_3 zu erreichen war, so hätte er überhaupt keine Chlorverarmung bei seinem Tiere erzielt, die tatsächlich beobachtete Chlorentziehung ist einzig und allein durch die Entleerung des Magensaftes und des Erbrochenen nach außen bewirkt worden. Der Versuch Takatas bestätigt also nur die von mir in meiner früheren Arbeit[1]) bereits betonte Tatsache, daß bei einer noch so chlorarmen Nahrung eine irgendwie in Betracht kommende Chlorentziehung vom Körper nicht zu erreichen ist, daß das einzige uns hierfür zur Verfügung stehende wirklich brauchbare Mittel die Entleerung des Magensaftes nach außen ist. Der einzige Unterschied in der Versuchsanordnung bei Takata und in meinen Versuchen ist also der, daß ich die Chlorentziehung durch die Scheinfütterung in ein bis zwei Versuchen erreicht habe, während sie sich bei Takata infolge der geringeren Absonderung des kleinen Magens auf sehr viel längere Zeit erstreckte. Ob das ein Vorteil für die Beurteilung des Takataschen Versuchs ist, wird sich weiter unten zeigen.

Der tatsächlich erreichte Chlorverlust vom Körper des Tieres ergibt sich aus einem Vergleich der Chlorzufuhr und der Chlorausscheidung. Voraussetzung für die Richtigkeit des Resultats ist daher selbstverständlich, daß die Chlorbestimmung in den Einnahmen und Ausgaben so genau wie immer möglich ausgeführt ist. Ich habe mich davon überzeugt und in meiner früheren Arbeit[2]) die Belege dafür angeführt, wie außerordentlich schwer es ist, bei der Chlorbestimmung in organischem Material wie Fleisch Chlorverluste zu vermeiden; ich fand, daß nur bei Zusatz von Soda und sehr vorsichtigem Arbeiten, vor allem bei Vermeidung hoher Temperaturen bei der Veraschung, sich größere Fehler vermeiden lassen. Takata hat leider über die von ihm bei der Chlorbestimmung verwandte Methode nur ganz unzureichende Angaben gemacht. Er sagt einfach: „The estimation of chlorine was made by the Volhards method, after incineration with a mixture of soda and lime (4 : 1).“ Ich nehme an, daß unter der Bezeichnung „soda and lime“ das zu verstehen ist, was wir im Deutschen mit Natronkalk bezeichnen. Ob sich die Angabe 4 : 1 auf das Mischungsverhältnis des Natrons und des Kalks oder auf das Mischungsverhältnis der analysierten organischen Substanz und des Natronkalks bezieht, bleibt mir unklar. Ich habe zu meiner Orientierung über die nach dieser Methode zu erreichende Genauigkeit einen Versuch gemacht, bei dem

[1]) R. Rosemann, Arch. f. d. ges. Physiol. **142**, 231. 1911.
[2]) R. Rosemann, Arch. f. d. ges. Physiol. **135**, 181. 1910.

100 g des frischen Fleisches, das auch zu den oben erwähnten Ausschüttelungsversuchen benutzt wurde, mit 10 g Natronkalk verascht und auf Chlor analysiert wurde; ich fand 0,0853 statt 0,0890%, also einen kleinen, wenn auch nicht besonders in Betracht kommenden Verlust. Ich muß aber hervorheben, daß ich bei diesem Versuche alle Vorsichtsmaßregeln angewandt habe, wie ich sie in meiner früheren Arbeit angeführt habe: Verkohlung der Substanz bei niedriger Temperatur, Extrahierung der Kohle und getrennte Veraschung des Extrakts und des Rückstandes bei Vermeidung jeder stärkeren Erhitzung. Von alledem sagt Takata nichts. Müßte man danach etwa annehmen, daß er einfach die zu analysierende Substanz nach Zusatz von Natronkalk solange und so hoch erhitzt hat, bis sie weiß gebrannt war, so könnte man bestimmt vermuten, daß dabei erhebliche Chlorverluste eingetreten wären, daß also der Chlorgehalt der Nahrung zu niedrig gefunden worden ist. Takata gibt ferner an, daß er dem ausgekochten und dem ausgeschüttelten Fleische Fleischextrakt, Rohrzucker, Stärke, Speck, sowie eine Mischung verschiedener Salze zugesetzt habe. Waren diese Substanzen alle chlorfrei oder ist ihr Chlorgehalt ermittelt und berücksichtigt worden? Jedenfalls wird man zum mindesten Fleischextrakt und Speck nicht ohne weiteres für chlorfrei ansehen können. Takata sagt hierüber nichts, die Möglichkeit, daß mit diesen Zusätzen Chlor in der Nahrung zugeführt wurde, das in der Bilanz nicht berücksichtigt ist, wäre also immerhin denkbar. Endlich erwähnt Takata auch nichts über die Behandlung des Harns vor der Analyse nach Volhard. Es ist ja allgemein bekannt, daß gerade der Hundeharn Substanzen enthält, die mit Silber ausfallen, und also den Chlorgehalt zu hoch erscheinen lassen, wenn sie nicht vorher entfernt sind. Ich habe immer die von mir untersuchten Hundeharne zuvor nach Gruber[1]) behandelt. Da Takata von einer derartigen Vorsichtsmaßregel nichts sagt, möchte man fast vermuten, daß er sie unterlassen hat, dann wären die Werte für das mit dem Harn ausgeschiedene Chlor notwendigerweise zu hoch ausgefallen. Sollten diese Vermutungen zutreffen, so wäre also der Betrag für das Chlor in den Einnahmen zu niedrig, in den Ausgaben zu hoch bestimmt worden, d. h. der Chlorverlust wäre tatsächlich kleiner gewesen als er nach Takata erscheint. Ich kann natürlich nicht behaupten, daß dies wirklich zutrifft, aber bei den kurzen Angaben Takatas über seine Methodik kann man sich solcher Vermutungen schwer entschlagen. Kürze in der Darstellung ist gewiß auch bei wissenschaftlichen Mitteilungen eine sehr notwendige Forderung; die bei der Untersuchung befolgte Methode aber kann kaum zu ausführlich dargestellt werden, denn nur auf dieser Grundlage kann

[1]) M. Gruber, Zur Titrierung der Chloride im Hundeharn. Zeitschr. f. Biol. **19**, 569. 1883.

der Leser ein Urteil über die Zuverlässigkeit der mitgeteilten Resultate gewinnen. Ich werde aber natürlich trotz dieser Bedenken gegen die von Takata geübte Methodik zunächst seine Resultate als richtig annehmen.

Wie gestaltet sich nun bei der von Takata erzielten Chlorverarmung des Körpers das Verhalten der Magensaftabsonderung? Takata selbst stellt es so dar, als ob sie nur wenig oder gar nicht durch die Chlorverarmung beeinträchtigt worden sei. Im Gegensatz dazu zeigt sich aber deutlich eine Abnahme sowohl der Menge des Magensaftes wie der darin ausgeschiedenen Salzsäure und des Gesamtchlors im Laufe des Versuchs. Die Menge des von dem kleinen Magen bei der Fütterung abgesonderten Magensaftes betrug in den ersten 5 Tagen im Durchschnitt 28,8, in den zweiten 5 Tagen 28,4 ccm und erreichte, als nach Abschluß des Versuchs dem Tiere wieder reichlich Chlor zugeführt worden war, am 67. und 68. Versuchstage 25,0 ccm, sie war also unter normalen Verhältnissen ziemlich konstant. In der Zeit vom 11. bis 15. Versuchstage fällt sie bereits auf 11,9 ccm, also auf weniger als die Hälfte des anfänglichen Wertes. Takata will dies aber nicht auf die Chlorverarmung des Körpers, sondern vielmehr auf die Abnahme des Appetits beziehen, da das Tier das ausgekochte Fleisch mit steigendem Widerwillen aufnahm. Tatsächlich muß aber der Hund in diesem Versuchsabschnitt ungefähr ebenso viel Fleisch aufgenommen haben wie in dem vorhergehenden Abschnitt, die Chloraufnahme ist an 4 Tagen sogar etwas größer als vom 7. bis 10. Tage, nur am 13. ist sie deutlich herabgesetzt. Takata ging nun dazu über, an Stelle des ausgekochten das bei Zimmertemperatur extrahierte Fleisch zu geben, das von dem Hunde bis zum Schluß mit gutem Appetit gefressen wurde. Gleichwohl steigt aber die Menge des abgesonderten Magensaftes nur sehr wenig an, sie beträgt vom 16. bis 20. Tage durchschnittlich 12,9 ccm pro Tag, vom 21. bis 25. 12,3, vom 26. bis 30. 15,7 ccm. Im weiteren Verlaufe des Versuchs wurde dann die Magensaftabsonderung durch die Verabreichung von Alkohol, sowie durch die Zufuhr von KNO_3 angeregt. Sieht man zunächst von den Tagen ab, bei denen eine derartige künstliche Anregung der Absonderung stattfand, die also nicht mit den früheren Tagen verglichen werden können, so betrug die abgesonderte Menge am 36. bis 40. Tage 16,7, am 46. bis 47. Tage 10,6, am 49. bis 51. Tage 8,6, am 58. bis 59. Tage 5,6 und am 60. Tage nur noch eine Spur. Durch die Verabreichung von Alkohol und KNO_3 konnte allerdings anfänglich die Absonderung in die Höhe getrieben werden, so am 34. und 35. Tage bis auf 24,7 ccm, am 48. Tage aber betrug sie trotz Alkohol nur 11,0 und am 57. Tage trotz Alkohol und KNO_3 nur 10,5 ccm. Und während dieser ganzen Zeit nahm doch der Hund sein Futter mit gutem Appetit! Wie man da die Verringerung

der Magensaftsekretion auf Appetitmangel zurückführen soll, bleibt mir unverständlich. Höchstens kann man zugeben, daß die erhebliche Abnahme des Körpergewichts und die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes des Tieres, wovon noch zu reden sein wird, dabei mit eine Rolle gespielt hat. Weshalb aber gerade die Chlorverarmung des Körpers dabei unwesentlich gewesen sein soll, vermag ich nicht einzusehen, mir erscheint im Gegenteil gerade dieses Moment als das nächstliegende. Auch der Salzsäuregehalt und Gesamtchlorgehalt des Magensaftes nehmen im Laufe des Versuchs deutlich ab, wenn auch im geringeren Grade als die Saftmenge. Es ergab sich aber schon bei meinen Versuchen, daß bei jeder Beeinträchtigung der Magensaftabsonderung die Saftmenge am stärksten herabgesetzt wird, während der Gehalt des Saftes an Säure und an Gesamtchlor sich schädigenden Einflüssen gegenüber viel widerstandsfähiger erweist. Der Gesamtchlorgehalt des Magensaftes, auf den ich mich hier der Kürze wegen beschränken will, betrug während der ersten 30 Tage des Versuchs von gelegentlichen kleinen Schwankungen abgesehen, konstant 0,545—0,550%, denselben Wert erreichte er bemerkenswerterweise am 68. Versuchstage, als dem Tier wieder reichlich Chlor zugeführt worden war. Vom 31. Tage an sinkt der Gehalt an Gesamtchlor deutlich und erreicht am 40. Tage den Wert 0,503%, um diese Zeit hatte das Tier 19,45% seines Anfangschlorvorrates verloren. Ich hatte in meinen Versuchen gefunden, daß überhaupt nur 20% des Chlorvorrates des Körpers für die Magensaftabsonderung disponibel seien. Im weiteren Verlauf des Versuchs nimmt der Gehalt an Gesamtchlor noch deutlicher ab, in den letzten 15 Tagen beträgt er im Durchschnitt nur noch 0,47%. Daß auch diese Verminderung der Qualität des Saftes zum mindesten mit auf die Chlorverarmung des Körpers zurückgeführt werden muß, erscheint mir als ganz selbstverständlich.

Zugeben muß man Takata allerdings, daß in seinem Versuche außer der Chlorverarmung des Körpers auch noch eine Reihe anderer Momente, die Körpergewichtsabnahme des Tieres, die Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens usw. die Magensaftabsonderung beeinflußt haben können. Das ist eben der große Nachteil seiner Versuchsanordnung, daß infolge der langen Dauer des Versuchs, die wieder durch den sehr geringen täglichen Chlorverlust bedingt ist, sich zu der Chlorverarmung selbst noch verschiedene andere Einflüsse hinzugesellen, so daß es schwer oder unmöglich wird, die verschiedenen Wirkungen gegeneinander abzuwägen. In meinen Versuchen, in denen infolge der sehr beträchtlichen Chlorabgabe bei der Scheinfütterung sich in sehr kurzer Zeit eine erhebliche Chlorverarmung des Körpers erreichen ließ, fällt diese Schwierigkeit vollständig weg, hier bleiben alle andern äußeren Bedingungen gleich und nur die Chlorverarmung als solche

kann für die auftretenden Erscheinungen verantwortlich gemacht werden. Dabei zeigte es sich nun, daß in meinem Versuch vom 27. Oktober 1906 der Hund das Fleisch, das er am 24. Oktober noch mit gutem Appetit gefressen hatte, nach der inzwischen eingetretenen Chlorverarmung vollkommen verweigerte, ebenso gekochtes (nicht etwa ausgekochtes) Fleisch, sowie Milch nicht annahm. Die Magensaftsekretion war überhaupt nicht in Gang zu bringen, auch als ich 500 g gehacktes Fleisch durch die Magenfistel direkt in den Magen brachte, trat keine Absonderung ein, noch nach mehreren Stunden lag das Fleisch unverändert im Magen. In dem Hungerversuch vom 7. März 1907 fraß das im übrigen normale Tier nach 10tägigem Hunger natürlich das ihm dargebotene Fleisch mit gutem Appetit, die Menge des abgesonderten Magensaftes war zwar etwas vermindert, die Qualität des Saftes normal; am folgenden Tage, nachdem inzwischen dem Körper eine größere Menge Chlor entzogen war, war das Tier nicht dazu zu bringen, feste Nahrung aufzunehmen, rohes, gekochtes Fleisch, Brot, warme Bouillon wurden durchaus verweigert. Statt des Magensaftes floß eine blutige Flüssigkeit aus der Fistel. Als dann durch Chlorzufuhr der Verlust des Körpers an Chlor wieder ausgeglichen wurde, fraß der Hund am folgenden Tage wieder ganz gut, die Menge des abgesonderten Magensaftes war fast ebenso groß wie in dem letzten positiven Scheinfütterungsversuch, der Gesamtchlorgehalt des Saftes fast normal. Wie man die hier beobachteten Erscheinungen anders erklären will, als durch die Chlorverarmung des Körpers, bleibt mir unerfindlich. Takata macht sich die Beurteilung der Versuche seiner Vorgänger sehr leicht, indem er die beobachteten Erscheinungen, den Appetitmangel, das Ausbleiben der Magensaftsekretion kurzerhand auf die Verabfolgung einer „unpalatable diet" zurückführt. Für meine Versuche jedenfalls kann diese Erklärung unmöglich anerkannt werden; niemand wird frisches gehacktes Fleisch, gekochtes Fleisch mit der Bouillon, Brot, Milch als eine unschmackhafte Kost ansehen wollen, noch dazu bei einem Hunde, der 11 Tage lang gehungert hat. Dieselbe Nahrung nahm der Hund wenige Tage vor der Chlorverarmung mit lebhaftem Appetit und ebenso wieder, nachdem der Chlorverlust durch Chlorzufuhr aufgehoben worden war. Ich halte es nach wie vor für einwandsfrei bewiesen, daß die Chlorverarmung des Körpers, sowie sie einen gewissen Grad erreicht hat, vollständiges Schwinden des Appetits, Sistierung der Magensaftabsonderung und schwere Schädigung der Magenschleimhaut zur Folge hat, und ich zweifle nicht daran, daß auch in dem Versuch Takatas die beobachtete Verschlechterung der Magensaftabsonderung in quantitativer und qualitativer Beziehung in erster Linie auf die Chlorverarmung des Körpers zurückzuführen ist.

Eines bleibt allerdings noch aufzuklären, nämlich warum in meinen Versuchen bei einem Chlorverlust von ungefähr 20% des ursprünglichen Vorrates die Magensekretion vollständig zum Stillstand kam, während der Hund Takatas auch über diesen Chlorverlust hinaus fast bis zum Ende des Versuchs die Fähigkeit behielt, Magensaft von ziemlich starkem Säuregehalt abzusondern; Takata legt gerade hierauf ein besonderes Gewicht. Es erscheint mir, worauf ich oben schon hinwies, bemerkenswert, daß bei dem Takataschen Hunde die qualitative Verschlechterung der Magensekretion, die deutliche Abnahme des Gesamtchlorgehaltes gerade zu der Zeit einsetzt, wo der Chlorverlust etwa 20% des Vorrats beträgt; vielleicht handelt es sich hierbei aber auch um ein mehr zufälliges Zusammentreffen. Jedenfalls konnte der Hund Takatas auch noch nach dieser Zeit dauernd geringe Mengen Magensaft von nur wenig verschlechterter Zusammensetzung absondern. Der Grund dafür scheint mir in den eigentümlichen Ernährungsverhältnissen des Takataschen Hundes zu liegen. Leider vermißt man wieder jede Angabe über die Menge der dem Hund pro Tag verabreichten Nahrung. Takata sagt nur, daß der Hund außer dem Fleisch noch Rohrzucker, Stärke und Speck erhielt und daß „attention was given to the supply of a sufficient number of calories". Wie soll man es sich aber bei einer calorisch ausreichenden Nahrung erklären, daß das Gewicht des Hundes im Laufe des Versuchs um 4 kg, d. h. 22% des Anfangsgewichtes abnahm, daß der Hund wenige Tage nach Schluß des Versuchs an einer großen Wunde zugrunde ging, die er sich durch Kratzen an der vom Magensaft benetzten Stelle des Bauches zugezogen hatte, eine Verletzung, die doch wohl kaum geeignet erscheint, den Tod eines ausreichend ernährten Tieres herbeizuführen, und daß endlich bei der Sektion ein starker Schwund des Fettgewebes und der Muskeln konstatiert wurde? Dies alles legt doch wohl trotz der gegenteiligen Versicherung Takatas, die eben leider durch keine Zahlenangaben gestützt ist, die Vermutung nahe, daß die Ernährung des Hundes doch nicht ausreichend gewesen ist, daß er sich in einem Zustande protrahierter Unterernährung befunden hat. Mit großer Sicherheit läßt sich aber behaupten, daß die Eiweißzufuhr in der Nahrung eine durchaus unzureichende gewesen ist. Es scheint Takata vollständig entgangen zu sein, daß bei der von ihm für so zweckmäßig angesehenen Extraktion des Fleisches bei Zimmertemperatur nicht nur die löslichen Salze, sondern zugleich auch die gesamten löslichen Eiweißstoffe des Fleisches in den Extrakt übergehen, während der übrigbleibende Rückstand mit dem Wasser stark aufquillt. In meinem oben erwähnten Versuche gaben der erste und zweite Extrakt beim Kochen eine so starke Gerinnung, daß fast die ganze Flüssigkeit fest wurde, der Niederschlag im dritten Extrakt war geringer. Trotz dieses starken Eiweißverlustes

wog aber, wie aus den oben mitgeteilten Zahlen hervorgeht, der beim Extrahieren und Kolieren verbleibende Rückstand regelmäßig erheblich mehr als die in Arbeit genommene Anfangsmenge, der Eiweißverlust war also durch starke Aufquellung in dem Wasser sogar überkompensiert. Ich habe das ursprüngliche und das dreimal extrahierte Fleisch nach Kjeldahl auf seinen Stickstoffgehalt untersucht, er betrug in dem ersteren 3,67, in dem letzteren nur noch 1,38%. Obwohl Takata nicht angibt, wieviel Fleisch der Hund zu fressen bekam, kann man doch diese Menge ungefähr auf Grund der für die Chlorzufuhr angegebenen Werte berechnen. Vom 16. bis zum 60. Tage des Versuchs erhielt das Tier im ganzen mit der Nahrung 0,8128 g Cl zugeführt oder 0,0181 g pro Tag. Das ausgelaugte Fleisch enthielt nach Takatas Angabe noch 0,006—0,009% Cl, im Mittel also 0,0075%. Der täglichen Chlorzufuhr würden danach etwa 240 g Fleisch entsprechen. Nimmt man an, daß diese wie in meinem Versuch nur noch 1,38% N enthielten, so ergäbe sich eine tägliche N-Zufuhr von 3,31 g. Nach einer Zusammenstellung der einschlägigen Arbeiten bei R. Tigerstedt: Die Physiologie des Stoffwechsels, Nagels Handbuch der Physiologie, Bd. 1, S. 409 betrug bei Hunden, die mit möglichst wenig Eiweiß bei ausreichender Zufuhr von Fett und Kohlenhydraten ernährt wurden, der niedrigste N-Umsatz pro Körperkilogramm 0,23 g. Das würde für den Takataschen Hund von 18 kg Körpergewicht also einen Umsatz von 4,14 g pro Tag ausmachen, die N-Zufuhr in der Nahrung von 3,31 g war also unzweifelhaft zu niedrig. Dabei muß man noch bedenken, daß die löslichen Eiweißstoffe des Fleisches, die beim Extrahieren verloren gehen, gerade die wertvollsten Bestandteile sind, während die zurückbleibenden unlöslichen Körper wohl kaum ein vollwertiges Eiweiß darstellen dürften. Unter diesen Ernährungsverhältnissen mußte der Hund natürlich dauernd Stickstoff vom Körper abgeben. Dadurch wird der bei der Sektion beobachtete Schwund der Muskeln, sowie die auffallend geringe Widerstandsfähigkeit des Tieres wohl verständlich. Nun befindet sich ein beträchtlicher Teil des gesamten Chlorvorrates des Körpers in Form von Chlornatrium in den Muskeln, zwar nicht in dem eigentlichen Muskelgewebe selbst, sondern in der Zwischenflüssigkeit, wo es mit großer Energie festgehalten wird, da das Na-Ion, wie wir durch Overtons[1]) Untersuchungen wissen, für die Erregbarkeit des Nerv- und Muskelgewebes unumgänglich nötig ist. Bei einem Tier in annähernd normalen Ernährungsverhältnissen steht dieses Chlor der Muskeln offenbar für die Magensaftsekretion nicht zur Verfügung. Wenn aber infolge ungenügender Ernährung Muskelsubstanz zum Einschmelzen

[1]) E. Overton, Arch. f. d. ges. Physiol. **92**, 115, 346. 1902; **105**, 176. 1904; Studien über die Narkose, Jena 1901. Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturf. u. Ärzte zu Kassel **2** (II), 416. 1904.

kommt, so wird die ihr entsprechende Chlormenge in Freiheit gesetzt und kann für die Magensaftsekretion verwandt werden. In dem Versuche Takatas reichte offenbar die aus der täglichen Einschmelzung von Muskelsubstanz herrührende Chlormenge aus, um die geringe Chlorabgabe im Magensafte zu bestreiten, nur infolge seiner mangelhaften Ernährung konnte das Tier die für die Magensaftabsonderung erforderliche Chlormenge zur Verfügung stellen. Takatas Versuch, mit meinen Untersuchungen zusammengenommen, gibt daher ein sehr klares Bild von der verschieden großen Energie, mit der die einzelnen Körpergewebe das Chlor an sich zu reißen vermögen: die Niere vermag bei einer chlorarmen Ernährung überhaupt kein Chlor aus dem Körper herauszuschaffen, für die Magensaftsekretion stehen 20% des Chlorvorrates ohne weiteres zur Verfügung, der Rest wird von den Geweben, besonders den Muskeln so festgehalten, daß die Magendrüsen ihn nicht für ihre Zwecke frei zu machen vermögen. Kommt es allerdings zur Einschmelzung von Körpergewebe, so wird ein entsprechender Betrag von Chlor aufs neue disponibel und kann nun von den Magendrüsen verwertet werden.

Damit ist auch der letzte Widerspruch zwischen Takatas und meinen Resultaten aufgeklärt und der Takatasche Versuch mit den früheren Untersuchungen über die Bedeutung der Chlorverarmung des Körpers für die Magensaftsekretion in vollkommene Übereinstimmung gebracht.

(Aus dem Institut für animalische Physiologie [Theodor Stern-Haus] und aus der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M.)

Über die Abhängigkeit der Reflexzeit von der Stärke des Reizes.

Von

Dr. med. **Friedrich Kauffmann,**
Assistent an der Medizinischen Klinik

und

Dr. med. et phil. **Wilhelm Steinhausen,**
Assistent am Physiologischen Institut.

(Mit 7 Textabbildungen.)

(*Eingegangen am 24. März 1921.*)

I. Einleitung.

In einer früheren Arbeit[1]) hat der eine von uns einige Versuche über die Latenzzeit der Muskelkontraktion in Abhängigkeit von der Stromstärke bei Reizung mit konstantem elektrischem Strom mitgeteilt und daran anschließend die dabei beobachteten Gesetzmäßigkeiten und ihre vermutlichen Ursachen besprochen. Es zeigte sich, daß man die Kurve der Latenzzeit als Funktion der Stromstärke als gleichseitige Hyperbel deuten kann, die gegen die Koordinatenachsen verschoben ist, oder um es anders auszudrücken, daß die Latenzzeit darstellbar ist durch die Formel:

$$t = \frac{\text{const}}{i - i_0} + t_0 ,$$

worin t die Zeit, i die Stromstärke und const, i_0 und t_0 Konstanten bedeuten. Bei der Analyse der Versuchsergebnisse, die der eine von uns[2]) bereits im Sommer 1914 im Kieler physiologischen Institut über die Abhängigkeit der Reflexzeit von der Säurekonzentration bei chemischer Reizung der Froschhaut begonnen hat, kamen wir zu dem Ergebnis, daß für die Abhängigkeit der Reflexzeit von der Stärke des Reizes formal wenigstens dieselben Gesetze ableitbar sind wie für die Abhängigkeit der Latenzzeit des Muskels von der Stromstärke. Diese Ableitung soll im folgenden gegeben und auf einige andere Fälle angewandt werden. Zugleich wird ein Versuch gemacht, die physiologische Bedeutung der Ergebnisse aufzufinden.

[1]) W. Steinhausen, Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 26—46. 1921.
[2]) F. Kauffmann.

II. Aufgabe.

Wir stellten uns also die Aufgabe, die Reflexzeit als Funktion der Reizintensität allein zu betrachten. Unter Reflexzeit ist im folgenden, wenn nicht ausdrücklich eine andere Bedeutung angegeben ist, stets die „rohe Reflexzeit" verstanden, d. h. die Zeit vom Beginn der Reizsetzung bis zum ersten meßbaren Reaktionsanfang. Diese Definition der Reflexzeit wird nicht nur auf die chemischen Reizungen am Froschpräparat, sondern auch auf Reizung mit anderen Qualitäten (Wärme usw.) beim Frosch und schließlich auch auf Temperaturreize am Menschen angewandt. Dabei wird die Reaktion beim Menschen (Schmerzäußerung) als Reflex aufgefaßt, was man unter den von uns angewandten Versuchsbedingungen tun darf.

In dieser sogenannten rohen Reflexzeit sind eine ganze Reihe von Zeiten für die verschiedenen Einzelvorgänge, aus denen der Reflexvorgang besteht, enthalten. Auf die genauere Analyse dieser Zeiten wollen wir erst später eingehen. Wir wollen hier nur schon bemerken, daß mindestens sechs Einzelvorgänge (in Wirklichkeit aber wohl noch sehr viel mehr) bei einem Reflex hintereinander ablaufen. Wenn wir also die Reflexzeit messen, so messen wir damit eine ganze Summe von Zeiten. Betrachten wir die Reflexzeit als Funktion einer anderen veränderlichen Größe, so untersuchen wir damit, wie jene Zeitsumme von dieser anderen Größe abhängig ist.

Als diese unabhängige Variable haben wir die Reizstärke genommen. Wir wandten in allen Fällen konstante Reize an und veränderten nur die Maximalintensität dieses konstanten Reizes (Konzentration der Säure, Reiztemperatur usw.). Wir erwarteten dabei, daß der Reizerfolg qualitativ derselbe bleibt (von der Reflexumkehr wird noch besonders gesprochen werden), und daß die Zeit, die vergeht vom Moment der Reizung bis zum ersten meßbaren Eintreten einer Reaktion, in einen gesetzmäßigen Zusammenhang mit der Reizintensität zu bringen ist. Sollte sich ein solcher gesetzmäßiger Zusammenhang nicht finden, so müssen wir annehmen, daß mit der Veränderung der Reizstärke irgendwelche Faktoren eintreten, die sich noch nicht übersehen lassen (z. B. bei der Reflexumkehr). Im anderen Fall, in dem wir eine funktionale Beziehung finden, müssen wir zunächst mit der Möglichkeit rechnen, daß dieselbe sehr kompliziert sein wird, da ja der Reflex aus einer so großen Zahl von hintereinander geschalteten Vorgängen besteht. Nur in dem Falle, daß von diesen Vorgängen einer besonders stark über die anderen überwiegt und besonders veränderlich mit der Reizstärke ist, werden wir eine entsprechend einfachere Beziehung finden. Wie wir sehen werden, ist dies letztere in der Tat der Fall. Wir können unsere Versuchsergebnisse so deuten, daß wir einen einzigen Vorgang als den besonders langsam verlaufenden und als von der Reiz-

stärke besonders beeinflußbaren ansehen unter Vernachlässigung der übrigen Zeiten. Welches dieser Vorgang ist, darüber lassen sich nur Vermutungen äußern.

III. Reflexumkehr, Bahnung usw.

Der Reflexvorgang kann durch einige Erscheinungen: Reflexumkehr, Bahnung, Summation usw. [Uexküll, Bethe, Böhme[1])] unter gewissen Umständen sehr kompliziert werden. In neuerer Zeit haben die Autoren ihr Interesse besonders diesen Abweichungen vom regelmäßigen Ablauf des Reflexes zugewandt. Seitdem Freusberg[2]) beim Hunde die Umwandlung des Flexionsreflexes des Fußes in einen Extensionsreflex bei Anwendung starker faradischer Reize gefunden hatte, sind zahlreiche ähnliche Beobachtungen gemacht und auch die Bedingungen für den Eintritt der Reflexumkehr besonders von Sherrington[3]) eingehend studiert worden. Fröhlich[4]) fand am Froschbein bei schwachen Reizen Flexion, bei starken Reizen Extension. In einer neueren Arbeit konnte Verzár[5]) zeigen, daß auch Ermüdung des Präparates und Schock Reflexumkehr zur Folge haben können. Eine solche Reflexumkehr bringt eine Unstetigkeit in den funktionalen Zusammenhang zwischen Reizstärke und Reizerfolg, die ganz anders diskutiert werden muß als der stetige Verlauf des Abhängigkeitsverhältnisses außerhalb dieser Unstetigkeitsstelle. Wir wollen uns nur mit den Abschnitten beschäftigen, in denen die Funktion stetig ist.

Eine Reflexumkehr haben wir beim Frosch bei Anwendung chemischer Reize im Bereich der von uns angewandten Konzentrationen nicht beobachtet, vielmehr reagiert das Präparat stets mit Flexion des gereizten Beines. Auch andere Autoren erwähnen die zumeist gleichartige Reaktion auf chemische Reize. Baglioni[6]) rechnet die chemischen Reize zu den schädigenden Reizen und durch solche wird nach seinen Angaben stets der gleiche Reflex bedingt. Die ausgelösten Reflexbewegungen stehen in direkter Beziehung zu dem Ort, der Stärke und der Dauer der Reizwirkung und haben zum Zweck, das gereizte Glied dem Einfluß des Reizes zu entziehen (α-Reflexe, Baglioni); als Beispiel für solche konstanten Reflexe führt Baglioni[7]) den Beuge-

[1]) J. v. Uexküll, z. B. Zeitschr. f. Biol. **34**, 298—332. 1896.
A. Bethe, Anat. u. Phys. d. Nervensystems 1903, S. 335.
A. Böhme, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **56**, 256. 1917.

[2]) A. Freusberg, Reflexbewegungen beim Hunde. Arch. f. d. ges. Physiol. **9**, 358. 1874.

[3]) Sherrington, Journ. of physiol. **30**, 93. 1903.

[4]) Fr. W. Fröhlich, Zeitschr. f. allg. Physiol. **9**. 85, 1909.

[5]) F. Verzár, Arch. f. d. ges. Physiol. **183**, 210—234. 1920.

[6]) S. Baglioni, Ergebnisse d. Physiol. **13**, 509. 1913.

[7]) S. Baglioni, a. a. O.

reflex des Froschbeines auf Kneifen oder Eintauchen in eine Säurelösung (Türcksches Verfahren), also unsere Versuchsanordnung bei der chemischen Reizung an. Auch bei unseren übrigen Versuchen kam eine Reflexumkehr nicht zur Beobachtung.

Weiter wird der Reflexvorgang beeinflußt durch Summationserscheinungen. Es zeigt sich nämlich sowohl für chemische als auch für andere Reizqualitäten, daß der Reflexvorgang abhängig ist außer von der Intensität der Reize, der Schnelligkeit ihres Eintretens und von der Größe der Reizfläche auch von der Zahl der Reize in der Zeiteinheit. Der enthirnte Frosch, welcher den in eine schwache Säurelösung, eingetauchten Fuß stets nach einer gleichen Zeit zurückzieht, reagiert wie Freusberg zeigte, rascher, wenn z. B. zu dem Eintauchen in die Säure eine schwache zur Reflexauslösung für sich allein nicht genügende mechanische Reizung hinzukommt. Eine Summation kommt nach Freusberg[1]) immer dann zustande, wenn die zu einem bestimmten Zentrum führenden sensiblen Nerven durch gleiche oder verschiedenartige Reize gleichzeitig oder in rascher Folge getroffen werden. Eine solche äußere Summation kann bei Säurereizen verhindert werden, wenn die Reizung mit der Säure in großen Zwischenräumen geschieht, die es dem Präparat ermöglichen, auf seinen ursprünglichen Erregungszustand zurückzukehren. Bei unseren Versuchen haben wir lange Pausen zwischen die einzelnen Reize eingeschaltet und nach Möglichkeit das Auftreten von Zusatzreizen zu verhindern gesucht. Von Summationserscheinungen in diesem Sinne können wir daher gleichfalls absehen. Auch die komplizierten Erscheinungen der Reflexhemmung und Bahnung wollen wir aus der Betrachtung ausschließen.

IV. Literatur.

Die einfache Frage, wie die Reflexzeit sich bei Abnahme der Reizstärke verhält, ist auffallenderweise nur ganz spärlich bearbeitet worden. Nur Baxt[2]) hat die Frage für chemische Reize systematisch untersucht. Auf die Baxtsche Arbeit kommen wir noch eingehend zurück. Rosenthal[3]) macht die Angabe, daß die „wahre" Reflexzeit, d. h. die zur Übertragung eines sensiblen Reizes auf eine motorischen Nerven notwendige Zeit um so kleiner ausfällt, je stärker der Reiz ist. Die Angabe allerdings, daß die „wahre" Reflexzeit den Wert 0 annimmt bei starken Reizen, dürfte nicht zutreffend sein. Unter Anwendung elektrischer Reize fand Stirling[4]) Abnahme der „rohen" Reflexzeit bei Zunahme der Reizstärke. Er gibt an, daß bei minimalen Reizen die Reflexzeiten sehr stark zunehmen, wenn die Reizintensitäten nur um weniges kleiner werden. Eine Gesetzmäßigkeit läßt

[1]) A. Freusberg, Arch. f. d. ges. Physiol. **9**, 358. 1874.

[2]) W. Baxt, Bericht d. Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. math.-phys. Kl. **23**, 309—328. 1871.

[3]) J. Rosenthal, Bericht d. Akad. d. Wiss. Berlin 1873 und und Biol. Centralbl. 1884/85, S. 247.

[4]) W. Stirling, Bericht d. Kgl. Gesellsch. d. Wiss. Leipzig, Math.-phys. Kl. 1874, S. 372—440.

sich aus seinen Versuchen allerdings nicht ableiten. Im übrigen findet sich nur gelegentlich die Angabe, daß die Reflexzeit mit der Stärke des Reizes abnimmt. So fand Exner[1]) für den Lidreflex bei schwacher elektrischer Reizung 0,0662 Sek., bei starkem Reiz 0,0558 Sek. Auch Wundt[2]) gibt an, daß die Reflexzeit mit Abnahme der Reizstärke zunimmt. Für den Tricepsreflex beim Hunde nach elektrischer Reizung der Hautnerven stellte Francois-Franck[3]) die Werte 0,04, 0,038, 0,026 und 0,022 Sek. fest, wobei die längeren Werte zu den schwächeren Reizen gehören.

Wie groß die Reflexzeiten bei schwachen Reizen werden können, wurde nicht verfolgt, weil man sich eben nur für die kürzesten zu beobachtenden Zeiten interessierte.

Dasselbe gilt von den Wärmeschmerzreaktionen, die wir neben den chemischen Reflexzeiten besonders herangezogen haben. Auch hierüber finden sich in der Literatur kaum einige Einzelbeobachtungen.

Thunberg[4]) macht einige Angaben über die Latenzzeit der Schmerzempfindung bei Anwendung von Temperaturen von 50—68°; er fand als Reaktionszeiten Werte, die zwischen 20 und 170/100 Sekunden schwanken. Aber gemischt unter diese kurzen Werte hat er auch erheblich längere beobachtet. So fand er bei 50° Reiztemperatur Reaktionszeiten von 5,3; 4,5; 6 Sekunden, bei 52° 2,9; 3,4; 2,5 Sekunden.

Thunberg erwähnt diese hohen Werte, da er sie nicht gänzlich verwerfen zu können glaubt. Er hat sie aber bei der Berechnung der Mittelwerte für die Latenzzeit der Schmerzempfindung auffallenderweise nicht berücksichtigt, in der Meinung, sie äußeren Einflüssen, wie einer „unbedeutenden Änderung der angewandten Temperatur, einem unbedeutenden Unterschied in der Dicke der Hautschicht, die die nervösen Endorgane von der Wärmequelle trennt", zuschreiben zu müssen.

Bei diesen von Thunberg beobachteten langen Latenzzeiten dürfte es sich um Werte handeln, die normalerweise bei Abschwächung der Intensität des Reizes auftreten. Daher erscheinen uns Bestimmungen von Reflex- bzw. Reaktionszeiten ohne Angaben darüber, ob es sich wirklich um maximale Reize gehandelt hat, von nur sehr bedingtem Wert. Weitere Angaben über die Reaktionszeit der Schmerzempfindung finden sich bei Goldscheider[5]). Er erwähnt das Vorkommen langer Reaktionszeiten bei niedrigen Reiztemperaturen, vereinzelt findet er Werte von 3—17 Sekunden. Systematische Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Latenzzeit und Reiztemperatur hat er jedoch nicht angestellt. In einer neueren Arbeit von Sonnenschein[6]), welcher die Reaktionszeit der Schmerzempfindung auf momentane mechanische Hautreize bestimmt hat, ist die Veränderlichkeit der Latenzzeit mit der Reizstärke überhaupt nicht diskutiert.

Der Grund für das Fehlen von Versuchen über die Abhängigkeit der Reflexzeit von der Reizstärke scheint uns darin zu liegen, daß die

[1]) S. Exner, Arch. f. d. ges. Physiol. 8, 526. 1874.

[2]) W. Wundt, Untersuchungen zur Mechanik der Nerven usw. II. Abtlg., S. 16. 1876.

[3]) Francois-Franck, Lecons sur les fonctions motrices du cerveau. Paris 1887, S. 44; zitiert nach Nagel Handbuch IV, S. 264.

[4]) T. Thunberg, Untersuchungen über die bei einer einzelnen momentanen Hautreizung auftretenden zwei stechenden Empfindungen. Skand. Archiv f. Physiol. XII. 1902, S. 394—442.

[5]) A. Goldscheider, Ges. Abhandl. Bd. 1, S. 349. 1898.

[6]) Sonnenschein, Neue Untersuchungen über Schmerzreaktionszeiten. Inaug.-Diss. Gießen 1920.

einen[1]) eine proportionale Zunahme der Reflexzeit mit Abnahme der Reizstärke für selbstverständlich halten, eine Annahme, die, wie wir sehen werden, nicht zutrifft und die anderen in der Einsicht von der zusammengesetzten Natur des Reflexvorganges sich aus dem Studium der Reflexzeit keine Aufklärung über den Vorgang als solchen versprechen. Wir hoffen zeigen zu können, daß auch die letztere Meinung nicht zu Recht besteht.

V. Eigene Versuche.

A. Chemische Reize.

Wir berichten zuerst über Versuche, die wir beim Frosch über die Reflexzeit bei chemischen Hautreizen in Abhängigkeit von der Reizstärke, die hier durch die Konzentration der chemischen Substanz gegeben ist, angestellt haben.

1. Versuchsmethoden.

Wir benutzten hierbei das in bekannter Weise hergestellte Reflexpräparat des dekapitierten Frosches. Da es uns nur auf die funktionelle Beziehung zwischen Reizstärke und Latenzzeit ankam, ohne Rücksicht auf den genauen absoluten Wert der Konstanten, die bei physiologischen Versuchen im allgemeinen von einer sehr großen Anzahl von Faktoren abhängen, so haben wir auf die genaue Feststellung der Anfangsbedingungen (Temperatur, Reflexerregbarkeit, Vorgeschichte des Versuchstieres usw.) verzichtet. Nur darauf haben wir streng hinzuwirken versucht, daß das Tier während des Versuches keinerlei Veränderung erfuhr, die irgendwie ändernd auf diese Konstanten hätte wirken können. Wie dies im einzelnen erreicht und geprüft wurde, wird bei den Versuchen selber angegeben werden.

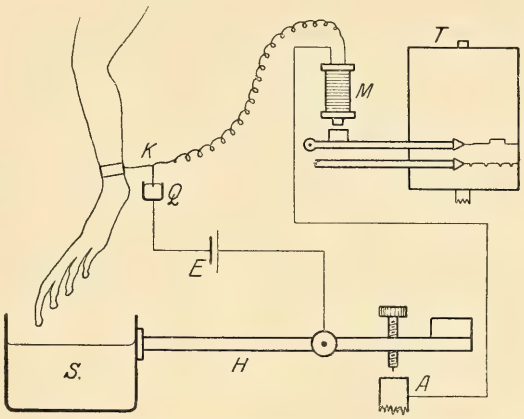


Abb. 1. Versuchsanordnung für die chemische Reizung.

Die Versuche wurden in ähnlicher Weise ausgeführt, wie sie bei Baxt[2]) beschrieben sind, jedoch wurden sie nicht auf Schwefelsäure beschränkt, sondern auch auf andere anorganische und organische Säuren (Salzsäure, Salpetersäure, Essigsäure) sowie auf Laugen ausgedehnt. Im einzelnen war die Versuchsanordnung die folgende (vgl. das Schema Abb. 1): An dem Unterschenkel des de-

[1]) W. Gloël, Physiologie. München 1913. Nach G. ist die Reflexzeit allerdings umgekehrt proportional dem Quadrat der Reizintensität.

[2]) W. Baxt, Die Reizung der Hautnerven durch verdünnte Schwefelsäure. Bericht d. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. Math.-phys. Kl. 1871, S. 309.

kapitierten Frosches wurde eine leicht schließende Klemme (K) angebracht; an ihr ist ein Platindraht befestigt, der in ein Näpfchen mit Quecksilber eintaucht und durch einen Lamettafaden mit dem elektromagnetischen Signal M verbunden ist. Die Säure befindet sich in dem Schälchen S, welches an dem einen Arm eines zweiarmigen Hebels H befestigt ist und durch Herunterdrücken des anderen Hebelarmes bis zu dem Anschlag A gehoben werden kann. Der Drehpunkt des Hebels ist mit dem Quecksilberschälchen (Q), der Anschlag mit der Stromquelle (E) und diese wieder mit dem elektromagnetischen Signal verbunden, dessen Bewegungen auf einer Kymographiontrommel (T) aufgezeichnet werden. Aus der Signalkurve und der darunter verzeichneten Zeitkurve ($^1/_4''$) läßt sich in bekannter Weise sofort die Reflexzeit ablesen. Der Anschlag war so gestellt, daß die Extremität des Frosches beim Heben der Schale bis zum Fußgelenk eintauchte.

Das Gefäß, das bis fast an den Rand mit der Säure gefüllt war, war sehr groß im Verhältnis zum Volumen des eingetauchten Stückes des Froschschenkels. Deshalb kann die Abnahme der Säurekonzentration, die durch Wegdiffundieren aus dem Gefäß in den Froschschenkel eintritt, vernachlässigt werden. Wir können also annehmen, daß wir stets die gleiche Säurekonzentration im Reizgefäß haben.

2. *Versuche mit Säuren und Laugen.*

Wir haben zunächst Schwefelsäure als Reizflüssigkeit angewandt. Dabei wurde streng darauf geachtet, daß die Säure nach jeder Reizung vollständig wieder abgespült wurde: zuerst Abspülung in schwacher Lösung von Natr. bicarbon. (Phenolphthalein wurde gerade gerötet) dann in Leitungswasser, schließlich Abtrocknen mit Fließpapier. Es wurde stets eine Pause von drei Minuten zwischen je zwei Reizen eingelegt. Daß die Erregbarkeit des Präparates zu Beginn einer jeden Reizung die gleiche war, ließ sich aus der Konstanz der Reaktionszeit bei Wiederholung des gleichen Reizes ableiten. Wir haben die Versuche nur so lange fortgesetzt, als die Erregbarkeit des Präparates sich nicht änderte. Bei genügender Sorgfalt (Verhütung der Austrocknung und Verblutung) läßt es sich erreichen, daß das Präparat stundenlang die gleiche Erregbarkeit zeigt. Die Hauptversuche der Säurereizung wurden in den Monaten April—Juli 1914 angestellt; die Versuche bei thermischer Reizung und mit Laugen und Salzen sowie einige Kontrollversuche bei Säurereizung haben wir im Laufe des vergangenen Jahres unternommen. Das Ergebnis eines Versuches bei Reizung mit Schwefelsäure ist durch die Tabelle I wiedergegeben.

Tabelle I.

Konzentration der H_2SO_4 in %	Reflexzeit in Sek. beobachtet	errechnet
0,05	19,7	19,7
0,1	8,8	6,95
0,3	2,5	2,5
0,5	1,8	1,81
1,0	1,3	1,37
1,5	1,2	1,15

Außer den beobachteten Werten sind im 3. Stab die Werte angegeben, die man errechnet, wenn man die später begründete Formel $t = \frac{\text{const}}{c - a} + b$ anwendet. t ist dabei die Reflexzeit, c die Konzentration; a, b und const sind konstante Größen: Der numerische Wert der Konstanten beträgt in Tabelle I const = 0,452; $a = 0{,}026$; $b = 0{,}848$.

In den folgenden Tabellen sind jedesmal nach derselben Methode die Werte berechnet und angegeben.

Die Kurve Abb. 2a gibt Tabelle I graphisch dargestellt wieder. In der Abbildung sind wie in den folgenden immer durch die Sternchen

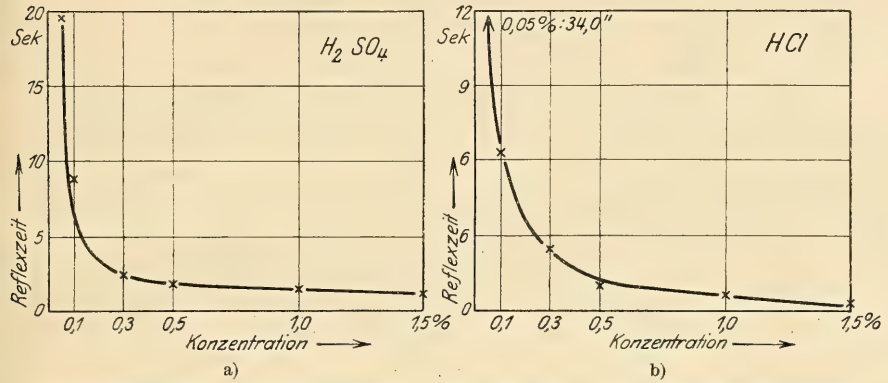


Abb. 2. Reflexzeitkurven für Säurereize. a) für Schwefelsäure. b) für Salzsäure. Sternchen: beobachtete Werte; ausgezogene Kurve: berechnete Hyperbel.

die beobachteten Reflexzeiten wiedergegeben, und als ausgezogene Kurven sind die nach der angegebenen Formel berechneten Hyperbeln eingezeichnet.

Die folgende Tabelle II (vgl. Abb. 2b) gibt ein Beispiel für eine Reizung mit Salzsäure:

Tabelle II.

Konzentration der HCl in %	Reflexzeit in Sek. beobachtet	errechnet
0,05	34,0	34,0
0,1	6,3	7,2
0,3	2,3	2,3
0,5	0,85	1,1
1,0	0,45	0,45
1,5	0,25	0,13

$a = 0{,}029$; $b = -0{,}364$. const = 0,72. Der negative Wert für b erklärt sich vielleicht daraus, daß wir nicht nach der Ausgleichsmethode gerechnet haben. Vgl. später.

Von den Versuchen mit Salpetersäure, Essigsäure und Laugen, die im Prinzip zu denselben Ergebnissen führten, wollen wir nur einen

Versuch anführen mit Natronlauge. Die gefundenen Reflexzeiten eines Versuches sind in Tabelle III und Abb. 3a wiedergegeben.

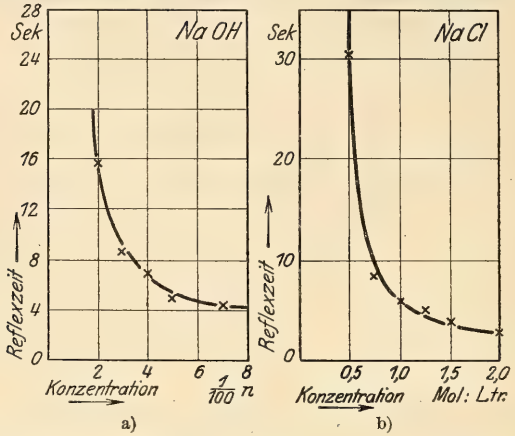


Abb. 3. Reflexzeitkurven für Laugen und Salze als Reizmittel. a) für Natronlauge. b) für Kochsalz. Sternchen: beobachtete Werte; ausgezogene Kurve: berechnete Hyperbel.

Tabelle III.

Konzentration der Natronlauge in $^1/_{100}$ n	Reflexzeit in Sek. beobachtet	errechnet
2	15,8	15,8
3	8,8	9,1
4	6,8	6,8
5	5,0	5,4
7	4,2	4,2

$a = 0{,}807$; $b = 1{,}43$; const $= 18{,}53$.

3. *Versuche mit Salzen als Reizmittel.*

Auch Salzlösungen wurden auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Einen solchen Versuch mit Kochsalzlösung gibt die Tabelle IV und Abb. 3b.

Tabelle IV.

Konzentration des NaCl i. Mol pro Liter	Reflexzeit in Sek. beobachtet	errechnet
0,5	30,6	30,6
0,75	8,5	9,8
1,0	6,0	5,98
1,25	5,0	4,6
1,5	3,9	3,7
2,0	3,2	2,9

$a = 0{,}41$; $b = 0{,}96$; const $= 2{,}96$.

Erwähnt sei, daß amerikanische Forscher[1]) neuerdings Versuche veröffentlicht haben über die Einwirkung von Kampfgas auf die

[1]) H. W. Smith, G. Clowes and E. Marshall jr., On dichloraethylsulfide (Mustard Gas). IV. The mechanism of absorption by the skin. Journal of pharmacol. a. exp. therapeut. **13**, 330. 1919.

Haut, bei welchen sie ähnliche Kurven gefunden haben, wie wir sie hier geben. Der Verlauf ihrer Kurven ist allerdings viel steiler. Auch handelte es sich bei ihnen um eine ganz andere Fragestellung; sie beobachteten die Erythembildung der Haut in Abhängigkeit von der Konzentration des Gases und der Zeit seines Einwirkens. Immerhin dürfte ein Teil der im folgenden abzuleitenden Ergebnisse auch auf den Durchtritt von Gasen durch die Haut angewandt werden können, wenn auch hier die Verhältnisse durch Adsorption, Löslichkeitsverhältnisse usw. noch komplizierter zu liegen scheinen [1]).

B. Thermische Reize.

1. Versuche am Frosch.

Außer bei chemischen Reizen wurde auch die Reflexzeit bei thermischen Reizen in Abhängigkeit von der Reizstärke untersucht. Die folgende Tabelle gibt einen solchen Versuch für das Froschpräparat. Statt in Säure von verschiedener Konzentration wurde der Fuß des Reflexpräparates in Wasser von verschiedener Temperatur getaucht und die Reflexzeiten abgelesen. Die Werte eines solchen Versuches gibt die Tabelle V.

Tabelle V.

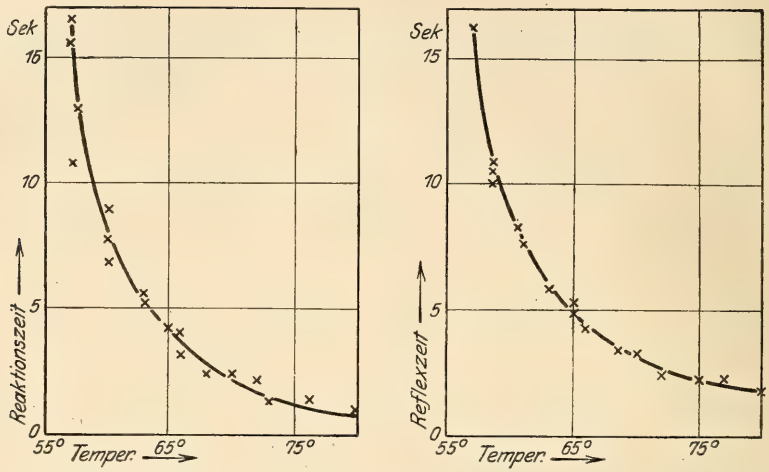
Temperatur in ° C	Reflexzeit in Sek.
43,8	3,0
43,8	3,8
37,5	8,2
36,0	13,2
35,5	22,2
47,0	1,4
42,5	2,0

2. Versuche über Wärmeschmerzempfindung beim Menschen.

Wegen der beim Frosch frühzeitig eintretenden Wärmestarre und der Schwierigkeit, wenn nicht Unmöglichkeit, das Präparat zwischen den einzelnen Reizen wieder in den Anfangszustand zurückzubringen, haben wir die weiteren Versuche über Wärmereizungen am Menschen angestellt. Wir benutzten als Indicator das Auftreten der Schmerzempfindung, welche nach einer unter Umständen sehr langen Latenzzeit plötzlich auftritt und daher auch präzis angegeben werden kann.

Die Tabelle VI gibt einen unserer zahlreichen Versuche wieder. Zwischen den einzelnen Reizen war jeweils wieder eine Pause von drei Minuten eingelegt. (Siehe Kurve Abb. 4a.)

[1]) Ähnliche Kurven finden sich in einer kürzlich erschienenen deutschen Arbeit von Flury über Kampfgaswirkungen. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **13**, 12. 1921.



a) b)

Abb. 4a. Reaktionszeit der Schmerzempfindung in Abhängigkeit von der Reiztemperatur.
Abb. 4b. Reflexzeit nach Temperaturreiz bei einem Hemiplegiker. Sternchen: beobachtete Werte; ausgezogene Kurve: berechnete Hyperbel.

Tabelle VI.

Reiztemperatur in ° C	Schmerz-Reaktionszeit in Sek. beobachtete Werte	errechnete Werte
80	1,0	0,9
76	1,4	1,4
75	1,4	1,5
72	2,2	1,9
70	2,4	2,3
68	2,4	2,8
66	3,2 (4,0)	3,6
65	4,2	4,0
63	5,2 (5,6)	5,2
60	7,8 (6,8) (9,0)	8,3
57,5	13,0 (10,8)	14,3
57	16,6 (15,6)	16,6
55	∞	

$a = 53{,}4$; $b = -1{,}63$; const $= 65{,}5$.

Auch hier sind im 3. Stab die Werte angegeben, die man nach der auf Seite 19 angegebenen und später erläuterten Formel errechnet.

Es fällt auf, daß die Werte, die wir bei niedrigen Temperaturen für die Latenzzeit der Schmerzempfindung gefunden haben, erheblich länger sind als diejenigen, die Goldscheider fand. Nun geht aus Goldscheiders Angaben nicht genau hervor, wie groß die Reizfläche bei seinen Versuchen gewesen ist. Die Kugel, die er zu der Reizung verwandte, hatte einen Durchmesser von 2,9 cm, die Größe unserer ebenen Reizfläche betrug etwa 1,5 qcm, so daß unsere Reizfläche vermutlich erheblich größer war als die Goldscheiders. Es liegt nun die Annahme am nächsten, daß als Ursache für die erheblichen Differenzen für die Latenzzeiten im wesentlichen die verschiedene Größe der Reizfläche anzusehen ist. Für die

Wärmeempfindung ist durch Weber[1]) der Einfluß der Reizfläche festgestellt. Er fand, daß man Wasser von $29^1/_2°$, in das man die ganze Hand eintaucht, für wärmer hält, als Wasser, welches 32° warm ist, und in das man nur einen Finger eintaucht. In gleicher Weise dürfte auch die Größe der Reizfläche für die Latenzzeit der Schmerzempfindung von Bedeutung sein. Die größere Reizfläche wird bei gleicher Temperatur geringere Latenzzeitwerte ergeben, andererseits aber wird die größere Reizfläche noch bei niedrigerer Temperatur Schmerzempfindungen auslösen können als die kleinere Reizfläche. So erklären sich wohl einmal die verschiedenen absoluten Werte der Reizintensitäten und dann auch die außergewöhnlich langen Zeiten, die wir bei geringen Temperaturdifferenzen festgestellt haben. Daß außerdem auch das Material des Reizgefäßes, die Beschaffenheit und Empfindlichkeit der Haut und die Verschiedenheiten der Beobachtungsmethoden Differenzen mit sich bringen, ist selbstverständlich.

3. Versuche bei Hemiplegikern.

Gegen die Wärmeschmerzversuche am Menschen könnte vielleicht eingewandt werden, daß sie keine exakte Messung der Reflexzeiten darstellen, sondern einen komplizierten Vorgang zum Gegenstand haben, bei welchem dem subjektiven Ermessen der Versuchsperson ein allzugroßer Spielraum eingeräumt wurde. Immerhin wußte der Patient ja nicht vorher, mit welcher Temperatur er gereizt wurde, so daß eine Beeinflussung wenigstens der Versuchsperson ausgeschlossen erscheint.

Um den erwähnten Einwand zu entkräften, stellten wir auch am Menschen Wärmereflexkurven fest. Reine Wärmereflexe kann man erhalten, wenn die Reflexbeeinflussung vom Großhirn aus ausgeschaltet ist. Eine solche pathologische Ausschaltung des Großhirneinflusses findet sich z. B. bei manchen Hemiplegikern. Setzt man in einem solchen Falle an der Haut im Bereich der gelähmten und gefühllosen, also vom Großhirn funktionell getrennten Extremität einen Wärmereiz an, so kann man eine reine Reflexzuckung erzeugen, die dem Patienten nicht zum Bewußtsein kommt und deren Latenz von der Stärke des Reizes (Größe der Temperaturdifferenz) in gesetzmäßiger Weise abhängig ist. Als Beispiel sei folgender Versuch angeführt, welcher an einem Patienten mit rechtsseitiger Hemiplegie und Hemianästhesie angestellt wurde. Das gelähmte rechte Bein lag in leichter Außenrotation, die Reizung erfolgte am medialen Fußrande. Als reflektorische Bewegung trat eine Dorsalflektion des Fußes ein, deren Latenzzeit registriert wurde. (Siehe Tabelle VII und Abb. 4b.)

Tabelle VII.

Reiztemperatur in ° C	Reflexzeit in Sek. beobachtet	berechnet
80	1,8	1,8
77	2,2	2,0
75	2,2	2,2
72	2,4	2,7

[1]) Weber, Wagners Handbuch **3**, 2, S. 553 und Nagel, Handbuch **3**, 683.

Tabelle VII (Fortsetzung).

Reiztemperatur in ° C	Reflexzeit in Sek, beobachtet	berechnet
70	3,2	3,1
68,5	3,4	3,4
66	4,2	4,1
65	4,8	5,2
63	5,8	5,6
61	7,6	6,7
60,5	8,2	7,2
58,5	10,4	14,6
55	16,2	16,2
54	∞	

$a = 51{,}9$; $b = -0{,}75$; const $= 69{,}5$.

Auch hier finden wir also eine scheinbar ganz gesetzmäßige Zunahme der Reflexzeit mit Abnahme der Reiztemperatur.

C. Reflexzeit und Reizstärke.

Wir haben aus dem großen Material, das wir gesammelt haben, nur wenige Beispiele ausgesucht. In allen Versuchen fanden wir stets dieselbe Erscheinung, nämlich eine Zunahme der Reflexzeit mit Abnahme der Reizstärke, die erst langsam vor sich geht und bei Annäherung an den Schwellenwert zu großen Reflexzeitwerten führt. Bei genügender Feinheit der Abstufung der Reize fanden wir außergewöhnlich lange Zeiten, die wegen der Konstanz ihres Auftretens nicht als Versuchsfehler gedeutet werden können. Wir sind überzeugt, daß man auch bei Anwendung anderer Reizqualitäten zu ähnlichen Resultaten gelangen würde, wenn man die Intensitäten der Reize in genügender Feinheit abstuft. Versuche mit elektrischen Reizen (Wechselstrom- und Gleichstromreizung) haben zu qualitativ ähnlichen Resultaten geführt. Schwierigkeiten bereiten hierbei nur die Erscheinungen der Reflexumkehr und der Ausbreitung des Reizes infolge der Stromschleifen. Die Bedingungen für das Auftreten derselben Gesetzmäßigkeiten wie bei den chemischen und thermischen Reizen in bezug auf die Abhängigkeit von der Reizstärke sollen daher erst noch eingehender untersucht werden. Aber es kann schon jetzt festgestellt werden, daß wir auch bei elektrischen Reizen ganz ungewöhnlich lange Latenzzeiten beobachten konnten, sobald die Intensität des Stromes bis in die Nähe des Schwellenwertes herabgesetzt wurde.

Das wichtigste Ergebnis unserer Versuche ist also, daß die Reflexzeit mit der Abnahme der Reizstärke in einer offenbar gesetzmäßigen Weise zunimmt. Es liegt aber, wie man sofort erkennt, keine einfache Beziehung zwischen Reflexzeit und Reizstärke vor, etwa in der Weise, daß das Produkt dieser beiden Größen

konstant wäre, etwa nach der üblichen Hyperbelgleichung $t \cdot R = \text{const.}$ Das ist keineswegs der Fall.

Bevor wir dazu übergehen, die funktionale Beziehung der beiden Größen zu suchen, wollen wir noch auf eines aufmerksam machen:

Die Reflexzeit als Nutzzeit.

Offenbar können die gemessenen Reflexzeiten zugleich als Nutzzeiten für die angewandten Reize in dem Fick-Hermann-Gildemeisterschen Sinne[1]) gedeutet werden. Der Eintritt der Zuckung zeigt uns gewissermaßen das Ende der Nutzzeit an, indem der mechanische Vorgang der Reaktion zeitlich so kurz ist, daß die Zeit, die er verbraucht, vernachlässigt werden kann. Aus dem Verlauf unserer Reflexzeitkurven ergibt sich sofort für die Reflexnutzzeiten das Gildemeistersche Gesetz vom Schwerpunkt der „Reizflächen" (die bei uns als Rechtecke anzusehen sind), wenn man das Produkt aus Reizstärke und Nutzzeit so bezeichnen will. Für große, wachsende Nutzzeiten wird dieses Produkt ganz ähnlich, wie es Gildemeister für die elektrischen Reize gefunden hat, immer größer, oder anders ausgedrückt, bei gleichem numerischen Wert der Produkte ist das Produkt mit kurzer Nutzzeit der wirksamere Reiz.

In unserem Falle tritt außerdem bei Verkürzung der Nutzzeit gleichzeitig eine Verstärkung des Reizerfolges (größere Zuckung) auf, so daß, um gleichen Reizerfolg zu erhalten, man vermutlich die Reizkonzentration vermindern müßte. Die Nutzzeitkurve für gleichen Reizerfolg würde also unter unserer Kurve verlaufen, so daß das Gildemeistersche Gesetz noch deutlicher in Erscheinung treten würde.

Ob aber im ganzen Bereich des untersuchten Intervalls die Reflexzeiten gleichzeitig Nutzzeiten sind, bedarf noch der experimentellen Prüfung. Auch ist über die Bedeutung der Nutzzeit und ihre Entstehung für unseren Fall noch nichts ausgesagt. Hierzu müssen wir erst untersuchen, wie die Reflexzeit überhaupt zustande kommt.

VI. Die Ursachen der Verlängerung der Reflexzeit bei schwachen Reizen.

Der hier in Frage kommende Reflexvorgang besteht aus folgenden 6 Hauptabschnitten, von denen jeder einzelne wieder aus einer unbekannten Zahl von Einzelvorgängen gebildet wird und die einzeln oder gemeinsam für eine Verlängerung der Reflexzeit mit Abnahme der Reizstärke in Betracht kommen:

1. Diffusion der chemischen Substanz bzw. Fortschreiten der Temperaturdifferenz von der Oberfläche der Haut zu den aufnehmenden nervösen Elementen.

[1]) M. Gildemeister, Zeitschr. f. Biol. 62, 358—396. 1913.

2. Auslösung des Erregungsvorganges in dem nervösen Endorgan, peripher hervorgerufen durch die Temperaturerhöhung bzw. die chemische Substanz.

3. Leitung dieser Erregung durch den Nerven in zentripetaler Richtung zum Zentralorgan. Eine Abnahme der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung mit der Stärke der Erregung in dem hier geforderten Ausmaß ist unwahrscheinlich.

4. Umschaltung dieser zentripetalen Erregung im Zentralorgan auf die zentrifugale Bahn.

5. Leitung der Erregung auf der centrifugalen Bahn bis zum effektorischen Organ. Vgl. Punkt 3.

6. Umsetzung der Erregung in eine Muskelkontraktion und Fortschreiten des Kontraktionsprozesses bis zu meßbarer Größe.

Bei der Verlängerung der Latenzzeit der Muskelkontraktion mit Abnahme der Reizstärke handelt es sich im Vergleich zu den hier in Frage kommenden Verzögerungen um relativ sehr kleine Beträge (einige hundertstel Sekunden)[1]), vorausgesetzt, daß man die Ergebnisse der künstlichen elektrischen Reizung auf die Reflexzuckung übertragen darf.

Die Punkte 3, 5 und 6 können wir also übergehen und brauchen nur die übrigen zu besprechen.

Da für die langen Latenzzeiten bis jetzt stets die Wärmeleitung[2]) bzw. die Diffusion der chemischen Substanz von der Oberfläche der Haut bis zu den Nervenendorganen[3]) verantwortlich gemacht wurde, wollen wir zuerst die Funktionen suchen, die für die Abhängigkeit der Wärmeleitungszeit und der Diffusionszeit von der Reizstärke in Betracht kommen.

A. Wärmeleitung und Diffusion.

1. Vollständige Gleichungen.

Da die Gleichungen für die Wärmeleitung und die Diffusion formal dieselbe Gestalt annehmen, können wir den ersten Abschnitt des Reflexvorganges für chemische und thermische Reize gemeinsam besprechen. Wir wollen ihn für die Temperaturreize analysieren. Die Ergebnisse können dann ohne weiteres unter Veränderung der Bezeichnungen auf chemische Reize übertragen werden.

---

[1]) W. Steinhausen, Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 26. 1921.

[2]) Vgl. auch O. Rosenbach, Dtsch. med. Wochenschr. 1884, Nr. 22, S. 338.

[3]) Eine Untersuchung des elektrischen Vorganges im Nerven bei chemischen Hautreizen ist beabsichtigt, konnte aber äußerer Umstände halber bisher noch nicht ausgeführt werden.

Es soll also die Temperatur in der Nervenendorganschicht berechnet werden[1]), wenn auf die Oberfläche der Haut eine höhere oder niedrigere Temperatur als die normale einwirkt. Es kommt dies der Aufgabe gleich, die Wärmebewegung in einem Stabe von der Länge λ zu bestimmen, dessen eines Ende konstant die Bluttemperatur, dessen anderes Ende im Anfangszustande die Hautoberflächentemperatur H besitzt und zur Zeit 0 mit einem Wärmereservoir von der Temperatur R (Reiztemperatur) in Verbindung gebracht wird. Der Nullpunkt des Koordinatensystems liege in der Oberfläche der Haut, und die positive x-Richtung verlaufe senkrecht zur Hautoberfläche nach dem Inneren. Unter Vernachlässigung der seitlichen Wärmebewegung gilt dann im Bereich der Haut die Differentialgleichung:

$$\gamma^2 \frac{d^2 T}{dx^2} = \frac{dT}{dt}.$$

Aus dieser Gleichung ergibt sich unter Beachtung der angegebenen Grenzbedingungen die Temperaturbewegung in der Haut. Die Temperaturerhöhung in der Entfernung x, vom H-Ende des Stabes, in dem sich die Nervenendorgane befinden sollen, ist dann nach Goldscheider gegeben durch die Gleichung:

$$T = (R - H)\left\{1 - \frac{x}{\lambda} - \frac{2}{\pi}\sum_{1}^{\infty}\frac{1}{n}\sin\frac{n\pi x}{\lambda} \cdot e^{-\frac{n^2\gamma^2\pi^2 t}{\lambda^2}}\right\}.$$

Hieraus geht hervor, daß die Erwärmung proportional der Differenz zwischen Reiz- und Hauttemperatur, d. h. der Reizstärke, sowie unabhängig von der Bluttemperatur ist, dagegen besteht keine einfache Beziehung zur Zeit.

Nehmen wir an, daß der Reiz ausgelöst wird, sobald die Erwärmung der Nervenendorgane eine bestimmte Höhe erreicht hat, so wird durch die angegebene Gleichung die Kurve der Latenzzeit in Abhängigkeit von der Reiztemperatur gegeben.

Daß wir hier von der Annahme einer konstanten Erregungstemperatur bzw. einer konstanten Erregungskonzentration bei chemischen Reizen ausgehen, scheint der Tatsache zu widersprechen, daß auch die Geschwindigkeit, mit der der Reiz zugeführt wird, für den Reizerfolg von Einfluß ist.

Bekannt sind die Versuchsergebnisse beim langsamen Anstieg eines elektrischen Stromes im Reizobjekt (Einschleichen). Für chemische Reize hat Fratscher[2]) nachgewiesen, daß auf enthirnte sowohl als unverletzte Frösche ein sehr langsam kontinuierlich von Null anwachsender chemischer Hautreiz keine Reflexbewegung und keinen Fluchtversuch hervorzurufen braucht. Es kann sogar die Reizung in manchen Fällen bis zur völligen Zerstörung des Gewebes, ohne daß das Tier reagiert, fortgesetzt werden. Wir müssen annehmen, daß von dem Reiz neben einer erregenden Wirkung eine zerstörende bzw. lähmende Wirkung ausgeht, die bei extrem langsam ansteigender Reizintensität die Oberhand gewinnen kann.

Für die Verzögerung der Reflexzeit bei schwachen Reizen diese lähmende Wirkung heranzuziehen, scheint uns aber vorläufig eine unnötige Komplikation zu sein. Wir wollen deshalb an der Annahme einer konstanten Erregungskonzentration bzw. -temperatur festhalten.

Berechnet man die Zeit, nach welcher das Maximum der Wärmezunahme in der x-Schicht eintritt[3]), so findet man die Zeit zu $\tau = \frac{x^2}{6\gamma^2}$. Setzt man diesen Wert als Zeiteinheit, d. h. $t = \vartheta\tau$, so kommt

[1]) Vgl. Goldscheider, Fr., Über die Wärmebewegung in der Haut bei äußeren Temperatureinwirkungen. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1888, abgedruckt in A. Goldscheider, Ges. Abh. I, S. 355. 1898.

[2]) C. Fratscher, Jen. Zeitschr. f. Nat. 9, 130—160. 1875.

[3]) Vgl. Fr. Goldscheider, a. a. O.

$$T = (R - H)\left\{1 - \frac{x}{\lambda} - \frac{2}{\pi}\sum_{1}^{\infty}\frac{1}{n}\sin\frac{n\pi x}{\lambda} \cdot e^{-\frac{n^2 x^2 \pi^2 \vartheta}{6\lambda^2}}\right\}.$$

Hieraus läßt sich die Erwärmung in Bruchteilen von $(R - H)$ allgemein berechnen. Die folgende Tabelle ist mit den Werten von Goldscheider berechnet. Es ist dabei für $\frac{x}{\lambda} = \frac{1}{5}$ gesetzt.

	Erwärmung (T).				
ϑ	Reiztärke = 1	Reizstärke = 2	Reizstärke = 5	$R = 10$	$R = {}^1/_2$
0,1	0,074	0,078	0,062	0,064	0,072
0,5	0,0143	0,0286	0,072	0,143	0,0071
1	0,0832	0,166	0,415	0,832	0,0416
5	0,438	0,88	2,190	4,38	0,219
10	0,584	1,168	2,920	5,84	0,294
20	0,697	1,394	3,485	6,97	0,349
100	0,7995	1,599	3,9975	7,995	0,3998
∞	0,8	1,6	4,0	8,0	0,4

Die Tabelle gibt also die Erwärmung in der Schicht $x = \frac{\lambda}{5}$, berechnet für verschiedene Reizstärken. In der Abb. 5a sind die Werte noch einmal graphisch aufgezeichnet. Man erkennt, daß die Temperatur zuerst sehr

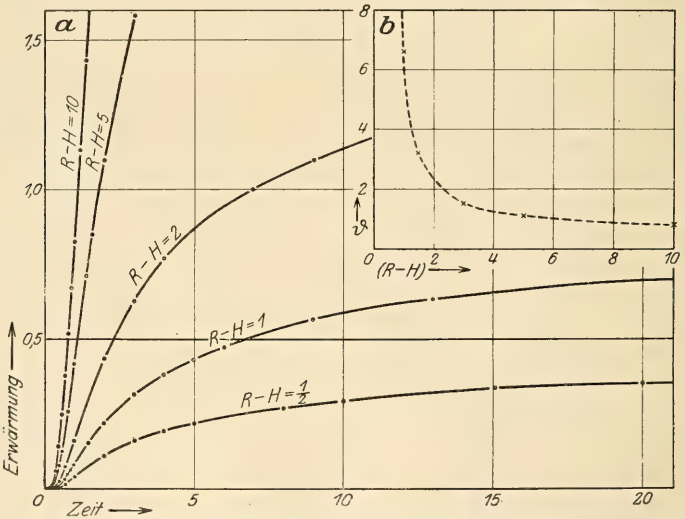


Abb. 5a u. b. a Erwärmungskurven für die Nervenendorganschicht in Abhängigkeit von der Zeit. Als Parameter dient die Reiztemperatur (theoretisch). b Latenzzeitkurve einer bestimmten Erwärmung der Nervenendorganschicht in Abhängigkeit der Reiztemperatur (theoretisch).

langsam ansteigt, dann immer schneller anwächst und schließlich wieder langsam asymptotisch dem durch die Gleichung

$$T = (R - H)\left(1 - \frac{x}{\lambda}\right)$$

gegebenen Grenzwert zustrebt.

Das, worauf es uns ankommt, ist, die Reflexzeit, d. h. die Zeit zu berechnen, die verstreichen muß, bis die x-Schicht der Haut die Erregungstemperatur, die wir als konstant ansehen, angenommen hat, und zwar als Funktion der Reizgröße (also der Temperaturdifferenz $(R - H)$). A. Goldscheider[1]) sagt, daß die fragliche Zeit (Fortleitung der Wärme in der Haut zu den Nervenenden) umgekehrt proportional der Temperaturdifferenz sei. Daß dies nicht streng zutreffend sein kann, erkennt man ohne weiteres aus dem komplizierten Bau der Gleichung für die Erwärmung. Zwar ist die Erwärmung direkt proportional der Temperaturdifferenz, aber die Zeit, die vergeht, bis die x-Schicht eine bestimmte Erwärmung annimmt, ist eine sehr komplizierte Funktion der Temperaturdifferenz. Man könnte sie dadurch bestimmen, daß man die Gleichung nach t auflöst. Das ist explizit nicht möglich. Aber aus der Abbildung läßt sich diese Zeit (bei unserer augenblicklichen Annahme also die Reflexzeit) graphisch leicht bestimmen. Man hat nur nötig, die Schnittpunkte einer im Abstand der angenommenen Erregungstemperatur parallel zur Abszisse gezogenen Geraden mit der Kurvenschar zu bestimmen. Die dadurch erhaltenen Zeitwerte geben direkt die Zeiten an (in der vorhin definierten Zeiteinheit), nach denen bei verschiedenen Reiztemperaturen, welche durch die an die Kurven angeschriebenen Werte gegeben sind, die Erregungstemperatur erreicht wird. In der Abb. 5b ist eine solche Reflexzeitkurve in Abhängigkeit von der Reiztemperatur gezeichnet. Dabei ist die willkürliche Annahme gemacht, daß die Erregungstemperatur 0,5 Temperatureinheiten beträgt, d. h. es ist angenommen, daß die Nervenerregung eintritt, wenn die Temperatur in der Nervenendschicht auf 0,5 Einheiten über ihren Normalstand in der Haut gestiegen ist.

Die Kurve gleicht fast vollkommen unseren experimentell aufgestellten Kurven.

2. Abgekürzte Gleichungen.

Wir wollen weiter darauf hinweisen, daß aus der Gleichung für die Erwärmung unter Beibehaltung des ersten Gliedes der Reihenentwicklung und Vernachlässigung der folgenden Glieder bei Auflösung nach t folgt:

$$t = \frac{1}{k} ln \frac{x}{x - \alpha} .$$

Unter x ist dabei die Reiztemperatur $(R-H)$ und unter α und k Konstanten verstanden, deren Wert sich aus der Ausgangsgleichung errechnen läßt.

[1]) A. Goldscheider, Ges. Abh. I, S. 315. 1898.

Diese Gleichung für die Reflexzeit läßt sich auch direkt ableiten. Wir wollen hierzu mit x die Temperatur an der Außenfläche der Haut (Reiztemperatur) und mit α die Temperatur im Innern derselben bezeichnen. x soll während eines einzelnen Versuches konstant sein, d. h. es soll die Außenfläche der Haut mit einem Wärmereservoir von großer Kapazität verbunden sein; α soll nur eine Funktion der Zeit sein. Durch die Hautoberfläche soll ein Temperaturausgleich der beiden Räume möglich sein. Dann ist der Wärmefluß durch die Hautfläche:

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(x - (\alpha_0 + \alpha)) .$$

Integriert man, so kommt für die Wärmezunahme im Innern der Haut:

$$\alpha = (x - \alpha_0)(1 - e^{-kt})$$

Setzt man $\alpha_0 = o$ und nimmt an, daß die Erregung an den Nervenendorganen im Innern der Haut eintritt, sobald die Temperatur den Wert α erreicht hat, so kommt in der Tat für die Zeit bis zum Eintritt der Erregung die oben geschriebene Gleichung zustande:

$$t = \frac{1}{k} ln \frac{x}{x - \alpha} .$$

Hier ist also x die Reiztemperatur an der Hautoberfläche, α die während einer Versuchsreihe als konstant anzunehmende, zur Erregung der Nervenendorgane in der Nervenendorganschicht erforderliche Temperaturerhöhung, und k die Wärmeleitfähigkeit. Unter geeigneter Benennung gilt die Gleichung natürlich auch für chemische Reize.

Wie man sieht, ist diese Gleichung dieselbe wie diejenige, aus der die Reaktionsgeschwindigkeit der monomolekularen chemischen Reaktion berechnet wird. In erster Annäherung führt also die Wärmeleitung zu denselben Gleichungen, die wir annehmen müßten, wenn der durch die Temperaturerhöhung bzw. Säureeinwirkung hervorgerufene Erregungsvorgang wie eine monomolekulare chemische Reaktion abliefe.

Wir haben also aus der Theorie der Wärmeleitung bzw. der Diffusion unter der Annahme, daß es einen konstanten Schwellenwert der Erregung gibt und daß die Verzögerung des Reflexvorganges bei schwachen Reizen allein durch Wärmeleitung bzw. Diffusion in der Haut bedingt ist, eine Formel abgeleitet, die die experimentellen Ergebnisse vollkommen zu erklären geeignet erscheint. Wir könnten jetzt dazu übergehen, den numerischen Wert der Konstanten zu bestimmen, d. h. die konstante Zusatzzeit b, den Schwellenwert und die Wärmeleitfähigkeit bzw. die Diffusionsgeschwindigkeit in der Haut und weiter die Lage der Nervenendstellen zu berechnen.

Was uns aber davon zurückhält, ist die Überlegung, daß die Konstanz der Zusatzzeit für die übrigen Vorgänge des Reflexes,

auf der die Möglichkeit der Berechnung beruht, nicht gewährleistet ist. Wir werden zeigen, daß die Reflexzeit bei sonst gleichen Reizen sehr wesentlich vom Zustand des Zentralorgans[1]) abhängig ist und daß bei gewissen Zustandsänderungen des Zentralorgans, aber sonst gleichen peripheren Reizen eine charakteristische Veränderung der Reflexzeit eintreten kann. Es liegt daher nahe, auch für die Abhängigkeit der Reflexzeit von der Reizstärke den Grund im Zentralorgan zu suchen. Wir müssen annehmen, daß die Verzögerungen, die im Zentralorgan bei schwachen Reizen auftreten, auf die Reflexzeit einen größeren Einfluß ausüben als die Verzögerungen in der Peripherie durch Wärmeleitung bzw. Diffusion.

B) Vorgänge im Zentralorgan.

1. Reflexzeitkurven in Headschen Zonen.

Daß der Zustand des Zentralorgans für die Auslösung eines Reflexes von der größten Wichtigkeit ist, erscheint selbstverständlich, daß aber auch die Reflexzeit unter dem Einfluß veränderter Bedingungen des Zentralorgans unter sonst gleichen peripheren Reizen sich ganz außerordentlich verändern kann, haben wir auf folgende Weise festzustellen versucht:

Wir haben die Schmerzreaktion in Fällen veränderten Zustandes des Zentralorganes untersucht, indem wir Schmerzreflexkurven an Patienten mit gewissen Sensibilitätsstörungen aufstellten. Am geeignetsten für solche Untersuchungen erwiesen sich Patienten mit hyperalgetischen Zonen im Sinne Heads[2]).

Die Headschen Zonen bestehen bekanntlich aus hyperalgetischen Bezirken der Haut, die selbst keinerlei objektiv nachweisliche Veränderungen zeigt. In einer solchen Headschen Zone wurde eine Stelle markiert und zur gleichen Zeit an dieser und der korrespondierenden Hautstelle der gesunden Körperhälfte die Reaktionszeit der Schmerzempfindung bestimmt. Das Resultat eines solchen Versuches zeigt die Tabelle VIII. Es handelte sich um einen Patienten mit Cholecystitis; die hyperalgetische Zone befand sich auf der rechten Seite im Bereich von D 9 bis D 10. Im ersten Stab sind die Reiztemperaturen angegeben, im zweiten die Reaktionszeiten der Schmerzempfindung an der markierten Stelle der Headschen Zone, im dritten die Reaktionszeit

[1]) Wir wollen dabei unter Vorgängen im Zentralorgan alle nervösen Umschaltungen, ausgenommen Leitungsvorgänge, verstehen, also auch die Erregungen im nervösen Endorgan, so daß wir auch den Punkt 2 der Aufstellung auf S. 26 hier mit einbegreifen.

[2]) H. Head, Sensibilitätsstörungen der Haut bei Visceralerkrankungen. Deutsch von Seiffer. Berlin 1898.

an der korrespondierenden gesunden Körperstelle. Daneben haben wir wiederum die nach der später angegebenen Methode errechneten Werte der Hyperbelgleichung angeführt. Abb. 6 gibt eine graphische Darstellung der Werte.

Der angeführte Fall ist nur ein Beispiel aus einer großen Anzahl von Versuchen an Patienten mit Headschen Zonen. Alle Versuche haben zu einem analogen Ergebnis geführt. Wir dürfen daher annehmen, daß es sich um ein typisches Phänomen handelt:

Wir finden eine äußerst regelmäßige, immer wieder in gleicher Weise beobachtete, starke Verschiebung der in der Headschen Zone gewonnenen Kurve gegenüber derjenigen, welche

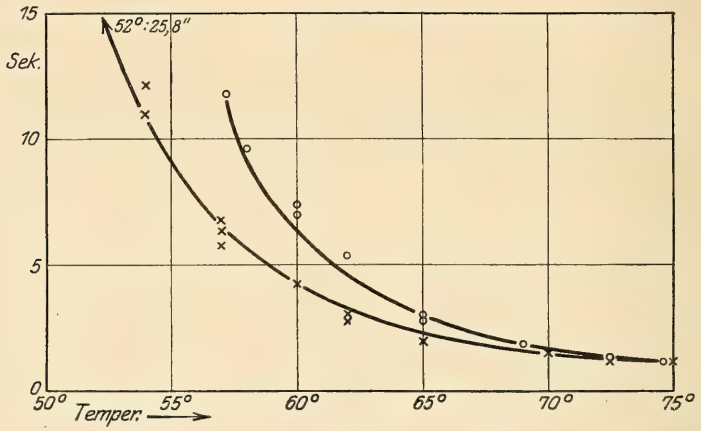


Abb. 6. Latenzzeit der Schmerzempfindung bei Reizung im Bereich einer Headschen Zone (*) und an der korrespondierenden gesunden Hautstelle (°). (*), (°): beobachtete Zeiten; ausgezogene Kurven: berechnete Hyperbeln.

an der korrespondierenden normalen Körperstelle ermittelt wurde. Eine solche gegenseitige Verschiebung der Kurven von korrespondierenden Körperstellen haben wir bei normalen Versuchspersonen niemals beobachten können.

Die Verschiebung der Schmerzkurve in der Headschen Zone ist nach der Ordinatenachse gerichtet. Im ganzen untersuchten Temperaturbereich submaximaler Reize sind die Reaktionszeiten für die Headsche Zone kürzer als für die normale korrespondierende Hautstelle, und was besonders wichtig erscheint, es werden, wenn wir zu minimalen Reizen übergehen, noch Temperaturen in der Headschen Zone als schmerzhaft empfunden, die in dem normalen Hautbereich bereits völlig unwirksam sind.

Diese Verschiebung der Kurve könnte an sich ein Ausdruck für eine Differenz der Wärmeleitfähigkeit der Haut an den

untersuchten Körperstellen sein. Es ist aber undenkbar, daß die in der Headschen Zone neben der Verschiebung der Schmerzkurve feststellbare allgemeine Hyperästhesie[1]) durch eine Erhöhung der Wärmeleitung der Haut hervorgerufen wäre. Vielmehr müssen wir eine erhöhte Erregbarkeit des Zentralorgans für die übrigen Reize annehmen; folglich dürfte es nicht zweifelhaft sein, daß auch die Verschiebung der Schmerzkurve auf die gleiche Ursache zurückzuführen ist, nämlich auf den erhöhten Erregungszustand bzw. die erhöhte Erregbarkeit der nervösen Zentren. Ist diese Anschauung richtig, so ist es wohl naheliegend, auch die Veränderung der Latenzzeit mit der Reizstärke auf zentrale Ursachen zu beziehen.

Tabelle VIII.

Temperatur °	im Bereich der Zone		an der korrespondierenden Stelle	
	beobachtete Werte	errechnete Werte	beobachtete Werte	errechnete Werte
74,0	1,2	0,9	1,2	1,1
72,5	1,2	1,0	1,2	1,3
70,0	1,4	1,4	—	—
69,0	—	—	1,8	1,9
65,0	2,0	2,4	2,8 (3,0)	3,0
62,0	2,8 (3,0)	3,3	5,4	4,4
60,0	4,2	4,2	7,0 (7,4)	6,1
58,0	—	—	9,6 (10,0)	9,1
57,0	6,8 (5,8) (6,4)	6,4	11,8	11,8
56,0	—	—	Keine Schm.-Empfd.	
54,0	11,0 (12,1)	11,0		
52,0	25,8	20,6		
51,0	Keine Schm.-Empfd.			

In der Headschen Zone: $a = 48{,}75$; $b = -1{,}75$; konst. $= 66{,}9$. An der korrespondierenden Hautstelle: $a = 53{,}2$; $b = -1{,}2$; konst. $= 49{,}4$. Über die negativen Werte für b vgl. früher.

Gegen die Annahme, daß die Verkürzung der Reaktionszeit durch Veränderungen in der Peripherie bedingt sei, sprechen auch anatomische Gründe. Denn der Ort, an welchem die vom erkrankten Visceralorgan zentripetal verlaufenden sympathischen Fasern mit den cerebrospinalen Nervenbahnen in Beziehung treten, befindet sich im Rückenmark. So haben denn auch bereits die Autoren, welche als erste auf die Reflexhyperästhesien der Haut bei Erkrankungen der Visceralorgane hingewiesen haben, wie Lange und Head, die Ursache der segmental angeordneten, scharf begrenzten Hyperalgesien als spinale Irritations- und Irradiationserscheinungen aufgefaßt, und diese Anschauung besteht nach dem Stand unserer Kenntnisse heute noch zu Recht.

An welcher Stelle des Zentralorgans die Verzögerung des Reflexes eintritt und welcher Art die Vorgänge sind, ist für unsere Fragestellung zunächst belanglos. Betreffs der ersten Frage sei auf die Anschauungen

[1]) Vgl. A. Goldscheider, Schmerzproblem S. 54 und 59.

Goldscheiders[1]) und Bethes[2]) verwiesen, betreffs der zweiten hat Pütter[3]) allgemeine Gesetze abgeleitet, die auf Veränderung der Reaktionskonstanten chemischer Umsetzungen mit der Reizstärke basieren.

Ganz ähnliche Vorstellungen wie die, welche Pütter entwickelt hat, sind von botanischer Seite eingehend erörtert worden[4]).

2. Formulierung des Abhängigkeitsverhältnisses der Reflexzeit von den zentralen Vorgängen.

Für die Vorgänge im Zentralorgan kann man vielleicht in erster Annäherung annehmen, daß ihre Intensität proportional der Reizstärke ist. Setzt man die Reflexzeit umgekehrt proportional der Intensität des Erregungsvorganges[5]), d. h. nimmt man an, daß der Erregungsvorgang um so früher meßbare Größe erreicht, je stärker er ist, so kommt man zu einer umgekehrten Proportionalität zwischen Reflexzeit und Reizstärke. Diese Annahme ist augenscheinlich die nächstliegendste, die man machen kann ohne auf Einzelheiten des Reflexvorganges im Zentralorgan einzugehen. In der Tat hat Baxt[6]), der sich mit der Frage der Reflexzeit in Abhängigkeit von der Reizstärke bisher allein eingehender beschäftigt hat, zu allererst an eine umgekehrt proportionale Abhängigkeit gedacht. Er findet aber, daß eine Deutung seiner Kurven als Hyperbeln, in welchen diese umgekehrt proportionale Abhängigkeit zum Ausdruck käme, auf keine Weise möglich sei und kommt schließlich zu der Ansicht, daß logarithmische Kurven vorliegen. Die Versuche von Stirling[7]), der die Baxtsche Behauptung von logarithmischen Kurven zu stützen versuchte, sind zu der Entscheidung der Frage nicht geeignet.

Insofern hat Baxt mit seiner Behauptung recht: bildet man nämlich das Produkt aus Reflexzeit und Reizstärke, so ist es in keinem Versuche konstant, einfache gleichseitige Hyperbeln, deren Asymptoten durch die Koordinatenachsen gegeben sind, liegen also nicht vor. Nur in einem ganz kleinen mittleren Bereich könnte man unter Umständen eine angenäherte Konstanz der Produktwerte ablesen. Wir haben nach einem unserer Versuche in der Abb. 7 b eine graphische Darstellung der $c \cdot t$-Werte für Schwefelsäure aufgezeichnet. Als

[1]) Siehe die zusammenfassende Darstellung: A. Goldscheider, Das Schmerzproblem. J. Springer, 1920.

[2]) A. Bethe, Anat. u. Physiol. d. Nervensystems 1903.

[3]) A. Pütter, Studien zur Theorie der Reizvorgänge I—IV. Arch. f. d. ges. Physiol. **171**, 201. 1918 und **175**, 371. 1919; **176**, 39. 1919.

[4]) Vgl. z. B. O. Warburg, Über die Geschwindigkeit der photochemischen Kohlensäurezersetzung in lebenden Zellen. Biochem. Zeitschr. **100**, 230. 1919.

[5]) Vgl. z. B. O. Langendorff, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1877, S. 100.

[6]) Baxt, a. a. O.

[7]) Stirling, a. a. O.

Abszissen sind die Konzentrationen, als Ordinaten die $c \cdot t$-Werte aufgetragen.

Wie man sieht, weicht die Kurve sehr von einer Geraden ab, aber man erkennt doch sogleich, welche Gesetzmäßigkeit man aus ihr ablesen kann. Wir haben nur zu setzen:

$$(c - a) \cdot (t - b) = \text{const} ;$$

darin bedeuten c die Konzentration (oder die Reiztemperatur), t die gemessene Reflexzeit, a, b und const konstante Größen. Also:

$$t = \frac{\text{const}}{c - a} + b .$$

Die Einführung dreier willkürlicher Konstanten scheint auf den ersten Blick keine Vereinfachung der Betrachtungsweise herbeiführen zu können. Aber auch

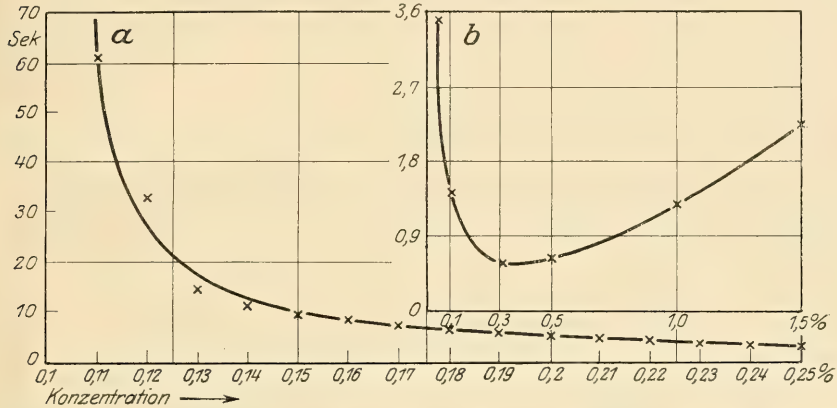


Abb. 7 a u. b. a) Reflexzeitkurve nach einem Versuch von Baxt. Sternchen: von Baxt beobachtete Werte; ausgezogene Kurve: berechnete Hyperbel. b) $c \cdot t$ Kurve nach einem eigenen Versuch für Reizung mit Schwefelsäure.

die anderen aus der Wärmeleitung bzw. den chemischen Reaktionsgesetzen abgeleiteten Gleichungen enthalten mindestens ebenso viele Konstanten; auch können wir den hier eingeführten Konstanten eine physiologische Bedeutung ungezwungen beilegen: a wäre der Ausdruck für die Empfindlichkeit der Nervensubstanz, const der Ausdruck für das Summationsvermögen und b die Restzeit, die für die Erregungsleitung, die Latenz der Muskelkontraktion usw. in Anrechnung gebracht werden muß und nach Abzug der Zeit für den zentralen Vorgang von der Reflexzeit noch übrigbleibt.

Lösen wir nach $c \cdot t$ auf, so kommt:

$$c \cdot t = \text{const} - a \cdot b + c \cdot b + a t .$$

Das Produkt ist also nicht konstant, sondern wieder eine Funktion von t und c. Betrachten wir $c \cdot t$ als Funktion beispielsweise von c, dann wird für kleines t das Glied $a \cdot t$ verschwinden. Wir haben dann $c \cdot t$, als lineare Funktion von c, für große c ist also die Kurve der $c \cdot t$ Werte, als Funktion von c betrachtet, eine gerade Linie. Für kleine c wird t groß und für $c = a$ sogar unendlich. Die Kurve der $c \cdot t$ Werte biegt also für kleine c-Werte nach wachsenden Ordinaten um, um

für $c = a$ ins Unendliche zu gelangen. Das gleiche kann man ableiten, wenn man $c \cdot t$ als Funktion von t betrachtet. Aus der Abb. ist diese Eigenschaft der Kurve direkt abzulesen. Sie biegt für kleine c-Werte nach unendlich um und nähert sich für große c-Werte einer geraden Linie.

Wir haben in den graphischen Darstellungen und Tabellen unserer Versuche die aus der angegebenen Formel hervorgehenden Werte berechnet und eingetragen. Man sieht daraus (vgl. die Abb. 2—7, 10 und Tabellen I—VI, VIII), wie gut die Übereinstimmung der Rechnung und Beobachtung ist. Die Übereinstimmung wäre noch besser, wenn wir nach dem Verfahren der Ausgleichsrechnung berechnet hätten. Da es uns aber vorläufig nicht auf die genauen Werte der Konstanten ankam, so haben wir der Einfachheit halber aus 3 experimentellen Punkten die theoretische Hyperbel bestimmt und ihren Verlauf mit der experimentellen Kurve verglichen. Sind $c_1 t_1$, $c_2 t_2$, $c_3 t_3$. die Koordinaten dieser Punkte, so wird nach bekannten Regeln:

$$a = \frac{(c_3 t_3 - c_2 t_2)(c_1 - c_2) - (c_1 t_1 - c_2 t_2)(c_3 - c_2)}{(t_3 - t_2)(c_1 - c_2) - (t_1 - t_2)(c_3 - c_2)}$$

$$b = \frac{-a(t_1 - t_2) + c_1 t_1 - c_2 t_2}{c_1 - c_2}$$

$$\text{const} = (c_1 - a)(t_1 - b) .$$

Durch geeignete Wahl der Abszissenabschnitte vereinfachen sich die Gleichungen noch.

Um zu zeigen, daß auch die Baxtschen Kurven auf diese einfache Weise dargestellt werden können, haben wir in gleicher Weise die Baxtschen Versuche durchgerechnet (Tabelle IX).

Tabelle IX. Baxt. Schwefelsäurekurve IV.

Konzentration (%)	Reflexzeit (beobachtet) in Sek.	Reflexzeit (berechnet) in Sek.
0,11	60,6	60,6
0,12	33,0	27,0
0,13	14,4	17,5
0,14	11,8	12,9
0,15	9,6	10,2
0,16	8,4	8,5
0,17	7,5	7,4
0,18	6,6	6,5
0,19	6,0	5,7
0,20	5,4	5,2
0,21	4,8	4,7
0,22	4,5	4,4
0,23	3,9	4,0
0,24	3,6	3,8
0,25	3,12	3,5

Die aus seinen Werten hervorgehenden Kurven lassen sich also ebenso wie unsere eigenen als gegen die Koordinatenachse verschobene gleichseitige Hyperbeln deuten. Als Beispiel geben wir die Berechnung und die Kurvendarstellung des Baxtschen Versuches IV. Die Wirkungszeiten sind in Sekunden umgerechnet. (Vgl. Abb. 7a.)

Wie man sieht, besteht hier fast vollkommene Übereinstimmung zwischen Beobachtung und Berechnung.

Die Gleichung

$$t = \frac{\text{const}}{c - a} + b$$

ist somit eine zutreffende Formulierung der Baxtschen sowohl, wie unserer eigenen Versuchsergebnisse.

Interessant ist das Verfahren, das Baxt[1]) zur Analyse seiner Kurven anwendet. Er berechnet die Quotienten von je zwei aufeinanderfolgenden Ordinaten-(Reflexzeit-)Werten, die zu je zweien um eine bestimmte kleine Größe voneinander verschiedenen Abszissen-(Säurekonzentrations-)Werten gehören. Diese Quotienten findet er für bestimmte Abschnitte seiner Kurven angenähert konstant, und somit erklärt er die Kurven zusammengesetzt aus lauter Stücken von logarithmischen (gemeint sind e-Funktions-)Kurven[2]). Dieses Resultat ist aber nur ein scheinbares. Auch eine Hyperbel kann man sich bei den Baxtschen Vernachlässigungen als aus e-Funktionsabschnitten zusammengesetzt denken. Nehmen wir an, wir hätten eine Hyperbelgleichung von der Form

$$(x - a) \cdot y = \text{const}$$

oder

$$y = \frac{\text{const}}{x - a}.$$

Gehen wir nun weiter zum Wert $x - \Delta x$ (Baxt nimmt $\Delta x = 0{,}0001$ an) und bilden, wie Baxt es tut:

$$\frac{y_{x - \Delta x}}{y_x},$$

so kommt:

$$\frac{y_{x - \Delta x}}{y_x} = \frac{x - a}{x - \Delta x - a} = \frac{1}{1 - \dfrac{\Delta x}{x - a}}.$$

Da Δx konstant ist, so wird sich bei kleinen Änderungen von x, also für kurze Kurvenstücke, der Quotient wenig ändern. Er wird, da $x - a$ groß gegen Δx angenommen wird, etwas größer als 1 sein. (Vgl. Baxt.) Setzt man ihn konstant, was er streng genommen mathematisch nicht werden kann, so erhält man in der Tat eine e-Funktion. Abgesehen davon, daß die Ableitung nicht einwandfrei ist, so erscheint die Annahme einer Zerstückelung der Kurven im Baxtschen Sinne als zur Analyse ungeeignet.

3. Der Mechanismus der Reflexverzögerung.

Wir sind auf Grund der Verschiebung der Reflexzeitkurve unter dem Einfluß zentraler Umstimmung (als Beispiel haben wir die Beobachtungen in den Headschen Zonen angeführt) zu der Annahme gedrängt worden, daß der Grund für die Abhängigkeit der Reflexzeitänderung

[1]) Baxt, a. a. O., S. 325.

[2]) Bei einer e-Funktion ist bekanntlich der Quotient aus zwei Ordinatenwerten, die zu zwei gleichweit voneinander entfernten Abszissenwerten gehören, konstant:

$$\frac{a\, e^{b(b + \Delta x)}}{a\, e^{bx}} = e^{b \Delta x} = \text{const, wenn } \Delta x = \text{const ist.}$$

mit der Reizstärke nicht so sehr in der Peripherie als im Zentralorgan selber gelegen ist.

Wenn wir zum Schlusse dazu übergehen uns ein Bild von den Vorgängen zu machen, die im Zentralorgan zu einer Zunahme der Reflexzeit mit Abnahme des Reizes führen können und zwar in der gesetzmäßigen Weise, wie sie unsere Versuche ergeben haben, so wissen wir sehr wohl, daß darüber nur Vermutungen geäußert werden können.

In Analogie zu den Latenzzeitgesetzen bei der elektrischen Reizung der Muskeln in Abhängigkeit von der Stromstärke[1]) könnte man geneigt sein, auch hier eine ähnliche quantitative Beziehung zwischen Reizstärke und Reflexzeit abzulesen. Man hätte sich dann die Entstehung des Reflexvorganges so zu denken, daß die Anzahl der in Tätigkeit befindlichen zentralen Elemente direkt proportional der Reizstärke wäre, und daß infolge der Anordnung dieser Elemente eine proportionale Zunahme der Anzahl der von der Erregung getroffenen bei Reizsteigerung auftritt.

Die Diskussion der Diffusionsgleichungen hat uns andererseits zu ganz ähnlichen Kurven geführt, wie diejenigen sind, die wir aus den Versuchen abgeleitet und als gleichseitige Hyperbeln gedeutet haben. Die Schlußfolgerung liegt sehr nahe, daß die Vorgänge im Zentralorgan ebenfalls nach einfachen Regeln der Diffusion bzw. der chemischen Umsetzung vor sich gehen. Nehmen wir zum Beispiel an, daß der Erregungsprozeß nach der auf S. 28 berechneten Kurve ansteigt und ebenso von der Reizstärke abhängig ist wie die dort besprochenen Wärmeleitungs- bzw. Diffusionsvorgänge, so ließen sich auch die beobachteten Reflexzeiten aus solchen Diffusionsvorgängen bzw. chemischen Umsetzungen erklären. Umgekehrt könnten wir aus dem Verlauf der Reflexzeitkurven auf die Art der Vorgänge im Zentralorgan Rückschlüsse ziehen. Die experimentellen Kurven sind vorläufig noch zu ungenau, andererseits ist der Unterschied zwischen den aus den verschiedenen Vorstellungen abgeleiteten theoretischen Kurven zu gering, als daß jetzt schon Sicheres über die Einzelheiten des Reflexvorganges ausgesagt werden könnte. Es scheint uns aber das Studium der Reflexzeit in Abhängigkeit von der Reizstärke besonders bei schwachen Reizen für das Verständnis des Reflexvorganges und seiner Auslösung im Zentralorgan von großer Wichtigkeit zu sein.

Schließlich möge noch auf folgendes hingewiesen werden. Wenn wir in der Reflexzeit, wie vorhin angedeutet, in Analogie zu der Latenzzeit der Muskelkontraktion einen Ausdruck für die Stärke des Erregungszustandes sehen, etwa in der Weise, daß wir die Stärke der Erregung umgekehrt proportional der Reflexzeit setzen, so kämen wir

[1]) W. Steinhausen, a. a. O.

den verschiedenen Gleichungen entsprechend zu verschiedenen neuen mathematischen Formulierungen des Weberschen Gesetzes, soweit es physiologisch erklärt werden soll.

Wir haben ja gesehen, daß eine logarithmische Kurve unter entsprechenden Vernachlässigungen und Einführung neuer Konstanten durch andere Kurven ersetzt werden kann und daß andererseits der komplizierte Ablauf der Reflexvorgänge wie überhaupt der Reizvorgänge viele Erklärungsmöglichkeiten offen läßt. Es handelt sich nur darum, in jedem einzelnen Fall die wahrscheinlichste Erklärung zu finden. Aus der Form der Kurven allein über den Ablauf der Reizvorgänge etwas für alle Fälle Bindendes auszusagen, erscheint deshalb fast unmöglich. Wir glauben darum auch nicht, daß die zeitliche Veränderung im Reaktionsablauf bei Veränderung der Reizstärke allein durch Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit der bei dem Reizvorgang ablaufenden chemischen Umsetzungen bedingt zu sein braucht, wie Pütter[1]) aus der Übereinstimmung von Rechnung und Versuch ableitet.

VII. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Während bisher im allgemeinen das Hauptgewicht auf die Bestimmung der kürzesten Reflex- bzw. Reaktionszeiten gelegt wurde und über die Abhängigkeit der Reflexzeiten von der Reizstärke auffallend wenig bekannt ist, waren wir bestrebt, die Latenzzeiten der Reflexe möglichst im ganzen Bereich der wirksamen Reizstärken, also auch für die schwächsten Reize festzustellen. Wir untersuchten einmal die Reflexzeiten am Froschpräparat bei chemischer, osmotischer und thermischer Reizung; dann aber haben wir auch die Latenzzeit der Schmerzempfindung unter normalen und pathologischen Verhältnissen (Headsche Zonen) auf Wärmereize bestimmt und haben schließlich Wärmereflexkurven an solchen Kranken (Hemiplegikern) aufgestellt, bei welchen infolge der funktionellen Trennung der gelähmten und anästhetischen Extremität vom Großhirn dem Froschpräparat analoge Verhältnisse geschaffen sind und der registrierte Wärmereizerfolg unbeeinflußt von seiten des Patienten eintritt.

Es ergab sich sowohl für chemische wie für thermische Reize (andere Reize wurden zwar nicht eingehend untersucht, lieferten aber in Vorversuchen qualitativ die gleichen Ergebnisse), daß die Reflexzeit umgekehrt proportional der Differenz zwischen der Reizstärke und einer konstanten Größe ist. Diese konstante Größe ist der theoretische Schwellenwert der Reizstärke. Die gesetzmäßigen Beziehungen sind graphisch dargestellt durch eine gleichseitige gegen die Koordinatenachsen verschobene Hyperbel.

[1]) A. Pütter, a. a. O.

Zur Erklärung der Versuchsergebnisse haben wir zunächst die Vorgänge der Wärmeleitung bzw. der Diffusion durch die Haut heranzuziehen und auch rechnerisch zu erfassen gesucht. Für die Latenzzeit der Erregungstemperatur in den Nervenendorganen haben wir Formeln abgeleitet, die ebenfalls gut mit unseren experimentellen Ergebnissen übereinstimmen. Durch die Wärmeleitung und die Diffusion ließen sich vor allem das Auftreten der langen Latenzzeiten bei schwachen Reizen gut erklären.

Aus den Reflexzeitkurven, die wir in Headschen Zonen beobachtet haben und der hier auftretenden großen Verschiebung der Kurven gegenüber der normalen Kurve haben wir jedoch geschlossen, daß die Vorgänge im Zentralorgan für die Abhängigkeit der Reflexzeit von der Reizstärke in höherem Maße verantwortlich gemacht werden müssen als die Vorgänge in der Peripherie.

Schließlich haben wir die Ursachen kurz besprochen, die im Zentralorgan zu einer Zunahme der Reflexzeit mit Abnahme der Reizstärke führen können.

Daß die Untersuchung dieser Reflexzeitkurven und besonders die Abweichung bzw. Verschiebung derselben unter pathologischen Verhältnissen auch eine gewisse klinische Bedeutung haben dürfte, darauf mag hier nur kurz hingewiesen sein.

Die autonome Innervation des Skelettmuskeltonus.

Von

Dr. **S. de Boer,**

Privatdozent in der Physiologie in Amsterdam.

(*Eingegangen am 19. März 1921.*)

Nachdem im Jahre 1913 meine erste Mitteilung[1]) über die sympathische Innervation des Skelettmuskeltonus erschienen war, ist dieses Problem seitens mehrerer Untersucher in Angriff genommen worden. Eine kurze Auseinandersetzung meiner Experimente über die Tonusinnervation möge hier einer Besprechung einiger diesbezüglicher Gesichtspunkte vorausgeschickt werden.

Meine Experimente über die Innervation des Skelettmuskeltonus waren eine direkte Folge einer von mir über den Einfluß von Veratrin auf das Elektromyogramm angestellten Untersuchung. Bekanntlich treten bei den Skelettmuskeln nach Vergiftung mit Veratrin auf einen Induktionsreiz zwei Verkürzungen auf, nämlich eine schnelle zuckungsartige Anfangsverkürzung, der sich eine Kontraktur von viel längerer Dauer anschließt. Von diesen Verkürzungen studierte ich nun die Aktionsströme. Dabei bediente ich mich der monophasischen Ableitung, durch die allein eine länger dauernde Negativität manifestiert wird. Diese Versuchsanordnung ist nämlich bei Benutzung des Saitengalvanometers, das ja zum Messen von Potentialunterschieden dient, unerläßlich. Wenn nämlich unter den beiden Ableitungselektroden das Potential auf gleiche Höhe gebracht wird während der Kontraktur, dann wird bei diphasischer Ableitung hiervon bei meinem Meßapparat nichts zu merken sein, da das Muskelgewebe unter beiden Ableitungspolen in diesem Falle isoelektrisch ist. Ein Ausschlag des Saitengalvanometers erfolgt somit nur bei monophasischer Ableitung. Nach dieser Methode erzielte ich nun bei meinen vorgenannten Experimenten während der Kontraktur einen langsamen Ausschlag der Saite, nach dem vorangehenden schnellen monophasischen Ausschlag. Die elektrische Kurve des Veratrinmyogrammes hatte also eine ähnliche Form wie die mechanische Kurve[2]).

Da nun die Anfangszuckung durch eine Verkürzung der quergestreiften Fibrillen zustande kommt und die in den letzteren verlaufenden

[1]) Folia neurobiol. **7**, 378 und 837. 1913. — Zeitschr. f. Biol. **65**, 239. 1915.
[2]) Zeitschr. f. Biol. **61**, 143. 1913.

Prozesse stets eine kürzere Dauer haben, war es wohl sehr wahrscheinlich, daß diejenige Contractur, welche solch eine langsame elektrische Kurve bewirkt, auf einem ganz anderen Prozeß beruht. Nun haben die histologischen Untersuchungen Boekes[1]) gelehrt, daß die Skelettmuskeln doppelt innerviert werden: die cerebrospinale Nervenfaser endigt hypolemmal in den Kühneschen Endplättchen; daneben befinden sich ebenfalls hypelemmal, also in der Muskelfaser, kleine Endplättchen (die accessorischen Boekeschen Endplättchen), die mit myelinlosen Nervenfasern, also offenbar Sympathicusfasern, verbunden sind.

Um die hier obwaltenden Verhältnisse zu ermitteln, stellte ich eine Untersuchung über die Wirkung der kombinierten Vergiftung der Skelettmuskeln mit Veratrin und Curare an. Dabei erhielt ich in einigen Fällen nach einem Induktionsreize des innervierenden Nerven (also nach indirekter Reizung) allein die langsame Kontraktur, der keine Zuckung vorherging. Ich erhielt den Eindruck, daß allein in einem bestimmten Stadium der Curarevergiftung nach indirekter Reizung dieses Resultat zu erzielen war. Schritt nämlich die Vergiftung weiter fort, dann entstand durch Reizung des Nerven keine Verkürzung des Muskels mehr.

Nach dieser Untersuchung, deren Resultate mich nicht ganz befriedigten, erhob sich die Frage: Wird der Muskeltonus von dem sympathischen Nervensystem innerviert und kommen die schnelleren Zuckungen unter dem Einflusse des cerebrospinalen Nervensystems zustande? Zwecks Beantwortung dieser Frage griff ich auf das klassische Experiment Brondgeests zurück, bei welchem ich aber eine Änderung vornahm. Statt der Hinterwurzeln, die den Hinterfuß innervieren, durchschnitt ich bei Fröschen die Rami communicantes an einer Seite. Es zeigte sich, daß hierauf der Tonus des gleichseitigen Hinterfußes verschwunden war und zwar in demselben Grade wie nach Durchschneidung der Hinterwurzeln. (Wenn man die Ergebnisse dieser beiden Versuchsreihen vergleicht, ist es nötig, daß die Extremitäten während einiger Zeit keine Kontraktionen gemacht haben, damit ein etwaiger Kontraktionsrückstand nicht verwirrend wirke.) Dieselben Versuche wurden bei Katzen wiederholt und ebenfalls hier bestätigt; auch einen Monat nach der Operation waren die Muskeln des Hinterfußes noch atonisch.

Nun ist schon seit langem, nämlich seit den Untersuchungen der Hermannschen Schule die Tatsache bekannt, daß die Schnelligkeit, mit welcher die Muskeln nach dem Tode (des Individuums) zur Leichenstarre übergehen, durch deren Innervation beeinflußt wird. Nach Durchschneidung des innervierenden Nerven geht ein Muskel langsamer in die Leichenstarre über. Daher stellte ich mir die folgende Frage: Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein des Muskeltonus und

[1]) Anatomischer Anzeiger **35**, 481 und 193. 1909; **44**, 343. 1913.

der Schnelligkeit, mit welcher sich Leichenstarre einstellt? Um nun eine Lösung dieser Frage zu erzielen, durchschnitt ich in einer Versuchsreihe bei Fröschen an einer Seite die Hinterwurzeln 8, 9 und 10, von denen aus die Hinterextremitäten innerviert werden. Danach trat an der gleichseitigen Hinterextremität die Leichenstarre viel später ein als an der anderen Seite. Hierdurch wurde der Nachweis geliefert, daß atonische Muskeln nicht so schnell zur Leichenstarre übergehen wie Muskeln mit erhaltenem Tonus. Es ist von Bedeutung, daß diese Resultate genau dieselben waren, wenn ich an einer Seite statt der Hinterwurzeln die Rami communicantes durchschnitt. Nachdrücklich weise ich noch auf den Umstand hin, daß es keinen Unterschied macht, ob die Rami communicantes drei Tage vor dem Leichenstarre-Versuch durchschnitten wurden oder ob dieser Versuch sich dem Durchschneiden dieser Verbindungsäste direkt anschloß. Jansma[1]), der diese Experimente wiederholte und vollkommen bestätigte, entblutete hierbei die Frösche. Nach meiner Ansicht muß man, wenn man den beschleunigenden Einfluß des Reflextonus auf das Entstehen der Leichenstarre studieren will, diese Versuche an Fröschen anstellen, da bei diesen die Reflexe auch nach dem Entbluten hinreichend lange erhalten bleiben, um das Entstehen der Leichenstarre beeinflussen zu können.

In einer folgenden Versuchsreihe wurde der Einfluß studiert, den das sympathische Nervensystem auf die einfache Muskelkontraktion ausübt. Aus den von Funke[2]), Fick[3]), Yeo und Cash[4]) und gleichzeitig von Rollett[5]) angestellten Versuchen hat sich gezeigt, daß die einfache Muskelkontraktion, die unter bestimmten Umständen erzeugt wird, aus zwei Verkürzungen besteht, und zwar einer schnellen Anfangszuckung und einer darauf folgenden langsameren tonischen Verkürzung, (der Funkeschen Nase). Es gelang Graham Brown[6]), diese zweite Verkürzung unter soviel wie möglich physiologischen Verhältnissen hervorzurufen. Zugleich fand Graham Brown, daß die Funkesche Nase infolge von Reizen, z. B. auf der Haut, verschwindet und später wieder zurückkehrt. Brown konnte durch Zusammendrücken des Nerven zwischen der Reizelektrode die Funkesche Nase verstärken und diese schließlich isolieren, während dann das latente Stadium des isolierten zweiten Gipfels ungefähr doppelt so groß war als dasjenige für die schnelle Anfangszuckung. Es sind dies sehr merkwürdige und wichtige Resultate.

---

[1]) Zeitschr. f. Biol. **65**, 365. 1915.
[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. **8**, 213. 1874.
[3]) Arbeiten a. d. Physiol. Labor. d. Würzburger Hochschule 1872, S. 65.
[4]) Journ. of physiol. **4**, 198. 1883.
[5]) Arch. f. d. ges. Physiol. **64**, 507. 1896 und **71**, 209. 1898.
[6]) Arch. f. d. ges. Physiol. **125**, 491. 1908.

Da die Empfindlichkeit der Funkeschen Nase für Reize auch von mir konstatiert wurde, habe ich meine Versuche unter soviel wie möglich physiologischen Verhältnissen vorgenommen. Ich ließ dabei den Blutkreislauf intakt, durchschnitt die Rami communicantes an einer Seite und verband die Endsehne des M. gastrocnemius mit dem Hebel. Für die Entwicklung der Funkeschen Nase ist es von Bedeutung, die eingreifende Operation des Durchschneidens der Rami communicantes einige Tage vor dem Versuche auszuführen. Wenn man in der von mir an anderer Stelle ausführlich beschriebenen Weise so schonend wie möglich verfährt, erst dann kann man erwarten, daß unter soviel wie möglich physiologischen Verhältnissen die Funkesche Nase zum Vorschein kommt.

Ich wandte dann einen Induktionsreiz zentral und peripher von der Lücke im autonomen System an. Dabei wartete ich erst so lange, bis auf einen peripheren Reiz die Funkesche Nase auftrat. Sobald ich mit Sicherheit dieses Resultat erzielt hatte, wurde der Reiz an derselben Seite zentral von den durchschnittenen Rami communicantes wiederholt. Nach dem letzten Reiz war dann die Funkesche Nase nicht vorhanden und die schnelle Zuckung endigte mit einem elastischen Nachschwanken. Zugleich wurde die Entwicklung der Funkeschen Nase von einer kleinen zu einer großen tonischen Verkürzung im Verlaufe von 5—6 Stunden nach der Aufstellung des Präparates verfolgt. In allen diesen Versuchen fehlte die Funkesche Nase ganz, wenn der Reiz zentral von der Lücke im sympathischen Nervensystem angewandt wurde. Viele Kurvenpaare, welche den Entwicklungsgang der Funkeschen Nase von Stunde zu Stunde demonstrieren und aus denen deutlich hervorgeht, daß Reizung zentral von der Lücke im sympathischen Nervensystem nur eine einfache Zuckung mit elastischem Nachschwanken bewirkt, wurden an anderer Stelle wiedergegeben (siehe auch S. 49 dieser Mitteilung). Wir sind also wohl zu der Annahme genötigt, daß die einfache Muskelkontraktion aus zwei Teilen besteht, nämlich einer Anfangszuckung, die durch einen Reiz vom cerebrospinalen System aus zustande kommt und einer tonischen Verkürzung (der Funkeschen Nase), die durch einen längs dem sympathischen Nervensystem nach dem Muskel fließenden Impuls entsteht. Als meine erste Mitteilung über die sympathische Innervation des Muskeltonus erschienen war, publizierte danach Dusser de Barenne einen kurzen Artikel, in welchem er mitteilte, daß er im Jahre 1910 Versuche über decerebrate rigidity angestellt und dabei den Einfluß der einseitigen Exstirpation des Grenzstranges untersucht habe (ohne hierüber in irgendeiner Form etwas mitzuteilen). Ich betone hier denn auch ausdrücklich, daß mir von derartigen Ver-

[1]) Folia neurobiol. 7, 651. 1913.

suchen Dusser de Barennes absolut nichts bekannt war, als ich meine ersten Untersuchungen über die Symphathicusinnervation der Skelettmuskeln anstellte und veröffentlichte.

Nach meinen ersten Publikationen hat Dusser de Barenne über diesen Gegenstand einige Artikel geschrieben. Wenn man aber die Publikationen Dusser de Barennes liest, trifft man bei der Besprechung der Experimente anderer immer wieder den von ihm benutzten Ausdruck „nicht einwandfrei". Indessen bleibt er oft, wenn er die Argumente anführt, die Angabe schuldig, warum die Versuche anderer nicht einwandfrei sind. Es ist daher vielleicht nicht unerwünscht, einmal die Experimente Dusser de Barennes näher zu betrachten, soweit er darüber objektive Daten in seinen Arbeiten beibringt. Bei dem Wiedergeben eigener experimenteller Arbeit ist nämlich dieser Untersucher äußerst zurückhaltend. Eine mehr detaillierte Beschreibung und namentlich eine reichlichere Illustration durch Abbildungen, wie dies von mir stets getan wird, wäre nicht überflüssig.

Nachdem wir die Behauptung gehört haben, daß nach Exstirpation des Grenzstranges an einer Seite der Tonusverlust bei Fröschen nicht vollständig ist (was aber, wie sich aus meinen genauen Messungen ergibt, dennoch der Fall ist), bietet Dusser de Barenne eine Abbildung von zwei Fröschen dar, bei denen er an einer Seite die Rami communicantes und an der anderen Seite die Hinterwurzeln durchschnitten hat [1]).

Nun kann man allein den größeren oder geringeren Beugestand der beiden hinteren Extremitäten bei einem Frosch beurteilen, wenn die Hinterfüße frei herunterhängen. So verfuhr Brondgeest immer, so hielt ich es auch stets bei meinen Experimenten. Wir sehen an der Abbildung, in welcher Weise Dusser de Barenne seine Experimente ausführt. Die Hinterfüße stützen sich notabene bei Frosch A gegenseitig mit den Fersen, so daß die größere oder geringere Atonie der Muskeln einer der beiden hinteren Extremitäten absolut nicht zum Ausdruck gelangen kann in dem verschiedenen Stande der Extremitäten. Ein anderes Mal läßt Dusser de Barenne wieder die Extremitäten frei herabhängen; er läßt es also nur vom Zufall abhängen, ob die Füße nun das eine Mal frei herabhängen, das andere Mal nicht.

Die Experimente, welche ich über den beschleunigenden Einfluß des autonomen Nervensystems auf das Auftreten der Leichenstarre anstellte, werden auch von Dusser de Barenne einer Kritik unterworfen, und zwar in den folgenden Worten:

„In erster Linie möchte ich bemerken, daß diese Versuche meines Erachtens nicht beweisend sind. de Boer hat die betreffende Operation an allen Tieren ausgeführt, von $^1/_4$ Stunde bis 3 Tagen, bevor er den Frosch durch Unterbindung des

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, 145. 1916.

Herzens tötete. Somit sind in den betreffenden Muskeln vasomotorische Störungen während kürzerer oder längerer Zeit vorhanden gewesen. Daß diese aber höchstwahrscheinlich Veränderungen in der inneren Respiration und in dem Stoffwechsel dieser Muskeln zur Folge gehabt haben, ist oben ausführlich auseinandergesetzt (bei der Kritik der Arbeit Mansfelds [de Boer]). Es ist somit keineswegs unmöglich, ja selbst wahrscheinlich, daß die aufgefundene Verspätung in dem Entstehen der Totenstarre der betreffenden Muskeln auf diese Änderungen in der vasomotorischen Innervation zurückzuführen wäre."

Hierzu ist die Bemerkung meinerseits nicht überflüssig, daß in einer großen Zahl meiner Versuche die Unterbindung des Herzens direkt nach dem Durchschneiden der Rami communicantes folgte. Der Frosch wurde in diesen Versuchen in Rückenlage auf eine Korkplatte gespannt. Dann wurde der Bauch geöffnet, die Rami communicantes durchschnitten, das Herz unterbunden und der Bauch gleich wieder geheftet. So verlief in diesen Versuchen eine Viertelstunde zwischen dem Aufspannen des Frosches und seinem Aufhängen in den Schrank. Es wäre doch undenkbar, da ich absichtlich 1, 2 oder 3 Tage zwischen dem Durchschneiden des Rami communicantes und dem Unterbinden des Herzens verlaufen ließ, daß von mir diese Zwischenzeit nun geflissentlich auf die Mindestdauer von einer Viertelstunde beschränkt wurde. Außerdem betone ich hier nochmals, daß das Ergebnis der Versuche absolut dasselbe blieb, ob ich nun das Herz sofort oder 3 Tage nach dem Durchschneiden des Rami communicantes unterband. Es ist vielleicht nicht unerwünscht, darauf hinzuweisen, daß Jansma meine Experimente wiederholte und bestätigte. Dieser exstirpierte den Grenzstrang an einer Seite und entblutete die Frösche durch Durchschneiden des Herzens. Auch er führte diese Handlungen direkt nacheinander aus; wenigstens geht aus seiner Beschreibung nicht hervor, daß er dazwischen einige Zeit verlaufen ließ, was auch nicht rationell wäre. Nachdrücklich muß ich hier darauf hinweisen, daß der Zusammenhang zwischen dem Reflextonus und dem Beschleunigen der Leichenstarre am besten bei Fröschen studiert werden kann und dies zwar gerade darum, weil bei ihnen die Reflexe auch nach dem Entbluten hinreichend lange bestehen bleiben, den Prozeß der Leichenstarre zu beschleunigen. Wenn wir unsere Aufmerksamkeit nun auf diesen Punkt lenken, dann berührt es wohl eigentümlich, daß Dusser de Barenne nun gerade bei entbluteten Säugetieren hierüber experimentierte.

Übrigens erklärte Dusser de Barenne schon ehe er Versuche über die Leichenstarre angestellt hatte, in einer Debatte[1]) hierüber, daß Leichenstarre auf einem rein physischen Prozeß beruhe und nichts mit dem Leben zu tun habe. Bereits damals wurde der Zusammenhang zwischen Leichenstarre und Muskeltonus von ihm geleugnet. Insofern sind seine 5 Experimente hiermit in Übereinstimmung. Nach den

[1]) Werken van het Gen. t. bev. v. Nat.-Gen. en Heelkunde 1917, S. 619.

Experimenten Dusser de Barennes beeinflußt Wegnahme des Grenzstranges zwar den Muskeltonus, aber nicht die Schnelligkeit des Auftretens der Leichenstarre. Es scheint mir überflüssig, hier diesen Zusammenhang noch näher zu besprechen; ich verweise diesbezüglich auf meine Mitteilungen in der Zeitschr. f. Biologie, Bd. 65 S. 239, wo gleichzeitig die Literatur verzeichnet ist.

An dem betreffenden Physiologentage, wo Dusser de Barenne seine an Katzen ausgeführten Experimente als chronische Versuche meinen Experimenten die nach seiner Ansicht akut gewesen sein sollen, gegenüberstellte, habe ich schon bemerkt, daß auch meine Versuche sich auf langdauernde Beobachtungen erstreckten. Nach Exstirpation des rechten Grenzstranges waren nämlich die Muskeln des rechten Hinterfußes bei Katzen nach reichlich einem Monat noch atonisch und bei Fröschen noch nach 3 und mehr Tagen. Weder bei den Katzen, noch bei den Fröschen war die Atonie während dieser Zeit ganz oder teilweise zurückgegangen.

In den sog. akuten Experimenten soll nach Dusser de Barenne die Hypotonie einem Schock zugeschrieben werden können[1]). Dies müßte dann auch ein Schock sein ,der bei den Katzen länger als einen Monat dauert und bei Fröschen 3 und mehr Tage. Dieser Schock soll durch das Durchschneiden der im Grenzstrang verlaufenden zentripetalen Fasern entstehen. Sonderbarerweise vergleicht Dusser de Barenne diesen eventuell auftretenden Schock mit den „reflektorisch ausgelösten Schockerscheinungen im Goltzschen Klopfversuch". Wie Dusser de Barenne mit sich selbst in Widerspruch gerät, möge aus den folgenden Zitaten hervorgehen:

Im Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, 166 finden wir: „In erster Linie drängt sich dann die Frage auf, ob diese Hypotonie nicht etwa auf eine Art Schock zurückzuführen sei. Für diese Ansicht könnten folgende Momente geltend gemacht werden: 1. Durch die Exstirpation des Bauchstranges werden neben den zentrifugalen auch zahlreiche zentripetale autonome Impulse ausgeschaltet und 2. haben wir gute Gründe anzunehmen, daß durch diesen Eingriff auch zahlreiche schockverursachende Reize dem Zentralnervensystem zugeführt werden; (man denke nur zum Beispiel an die reflektorisch ausgelösten Schockerscheinungen im Goltzschen Klopfversuch)".

Auf S. 167: „Es ließe sich weiter fragen, inwieweit die von der Bauchstrangexstirpation herrührenden in den Muskeln und höchstwahrscheinlich auch im Rückenmark (reflektorisch ausgelöst), bestehenden vasomotorischen Störungen in der Genese der initialen Hypotonie eine Rolle spielen. Daß diesem Faktor in dieser Hinsicht eine große Bedeutung zukomme, ist mir allerdings nicht sehr wahrscheinlich. de Boer hat die Tonusabnahme auch beobachtet an Fröschen, denen er die ganze Leibeshöhle ausgeräumt hatte."

Und dennoch spricht D. de Barenne von Schock nach einseitiger Bauchstrangexstirpation, obschon ich in meiner Mitteilung in der

[1]) Jedoch fügt de Barenne hinzu, daß diese Erklärung ihn nicht vollauf befriedigen kann.

Zeitschr. f. Biologie auf S. 262 darauf hingewiesen habe, daß nach dem Entleeren des Abdomens der Effekt des Durchschneidens der Rami communicantes, nicht dem Durchschneiden der vom Grenzstrang kommenden afferenten Bahnen zugeschrieben werden muß. Merkwürdig sind die Resultate, welche D. de Barenne bei seinen Katzen erzielte. Während 4 Wochen nach der Exstirpation noch Hypotonie der Muskeln des gleichseitigen Hinterfußes bestand, war 7—8 Wochen nach diesem Eingriff kein Unterschied zwischen den beiden Hinterfüßen mehr zu spüren. Die äußerst kurze und karge Beschreibung gestattet nicht, daß man sich ein hinreichend objektives Urteil bilden kann. Gern hätte ich wenigstens neben Abb. 1 seiner Mitteilung auch noch eine Abbildung gesehen, die dieselbe Katze 7—8 Wochen nach der Exstirpation des Grenzstranges in derselben Haltung mit gleichen Gewichten an den beiden Hinterfüßen darstellt. Dann hätten wir vergleichen und urteilen können. Wir hätten dann sehen können, ob der Fuß an der operierten Seite denselben Beugestand zeigte, wie der Fuß an der nicht-operierten Seite. Aus keinem einzigen Worte seiner Beschreibung geht hervor, daß dies der Fall ist. Nur kann man aus der Mitteilung schließen, daß die Haltung beider Extremitäten nach 8 Wochen gleich ist. Aber das ist nicht genügend. D. de Barenne hätte nachweisen müssen, daß der Beugetonus an der operierten Seite zurückgekehrt war. Dies hat er nicht getan. Im Gegenteil: mit seinen doppelseitigen Vastocrureuspräparaten weist er nach, daß auch dann noch der Tonus an der operierten Seite vermindert ist. Merkwürdigerweise denkt Dusser de Barenne dann wieder an Schock (gewiß wieder ebenso wie in dem Goltzschen Klopfversuch), der dann an derjenigen Seite nicht auftreten soll, wo der Grenzstrang noch bestand.

Ich getraue mir nun folgendes anzunehmen. Wenn D. de Barenne mit seinen Vastocrureuspräparaten nach 7—8 Wochen auch eine Tonusabnahme findet, bestätigt er meine Beobachtung völlig. Findet nun D. de Barenne nach dem Anhängen von Gewichten 7—8 Wochen nach der Operation einen gleichen Stand der Hinterfüße, dann würde dieser Befund allein dann Wert haben, wenn dies ein gleicher Beugestand wäre. Dies können wir seit den bei den Vastocrureuspräparaten erzielten Resultaten nicht erwarten. Ich vermute also, daß der gleiche Stand ein Streckstand gewesen ist. Die Katzen haben nach den langdauernden wiederholten Experimenten, die sich auf Wochen erstreckten, allmählich auch an der nicht-operierten Seite dem Zuge der schweren Gewichte mehr und mehr nachgegeben und den Hinterfuß an dieser Seite gestreckt. Damit wäre auch das Geheimnisvolle aus den Experimenten mit den Vastocrureuspräparaten gelöst.

In einer Mitteilung, die in den Berichten der Königlichen Akademie der Wissenschaften in Amsterdam[1]) erschien, hat D. de Barenne weitere Kritik ausgeübt und Experimente mitgeteilt. Die Kritik, welche er vor 3 Jahren an der Arbeit Mansfelds geübt hatte, widerruft er hier völlig, da dieselbe nicht stichhaltig war. Hieraus muß ich wohl schließen, daß D. de Barenne der Ansicht ist, daß die Kritik meiner Arbeit wohl stichhaltig ist. Die einzigen Daten, die uns in dem betreffenden Artikel von seiner Hand verschafft werden, bestehen aus 3 Abbildungen mit ihren Unterschriften. Im Text finden wir nichts angegeben über die Weise, wie die Versuche angestellt wurden. Wir müssen uns also zufrieden geben mit den Unterschriften. Zur Einleitung mögen einige Bemerkungen vorausgesandt werden. Wie oben schon auseinandergesetzt wurde, kann man die Funkesche Nase nach einem Induktionsreiz nicht regelmäßig zum Vorschein rufen; vielmehr erscheint sie nur ausnahmsweise unter den gewöhnlichen experimentellen Verhältnissen. Nur dann, wenn man unter möglichst physiologischen Verhältnissen arbeitet, kann man die Funkesche Nase noch am besten hervorrufen. Daher exstirpierte ich vorzugsweise den Grenzstrang einige Tage zuvor, ließ den Blutkreislauf intakt, machte einen Schnitt über den Gastrocnemius in die Haut und registrierte auf diese Weise die Muskelkurven ohne die Frösche mehr zu lädieren und zu reizen. Allein dann, wenn Reizung peripher von der Lücke in den Rami communicantes eine Funkesche Nase ergab, konnte dieses Resultat mit den Kurven verglichen werden, die durch zentral von der Lücke erfolgende Reizung erhalten wurde.

Reichlich 5 Stunden nach diesen Eingriffen erhielt ich die Kurven, die in Abb. 1 wiedergegeben sind. Ich reizte nun peripher und zentral

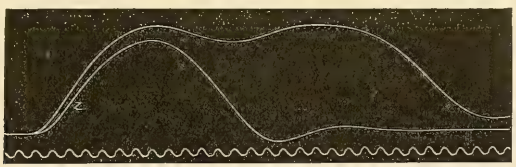


Abb. 1.

von der Lücke in den Rami communicantes. Kurve 1 entstand nach einem Reize peripher von der genannten Lücke. Wir sehen in dieser Kurve eine deutliche Funkesche Nase. Zweifel ist hier völlig ausgeschlossen. Wenn nun der Reiz zentral von der Lücke in den Rami communicantes wiederholt wird, entsteht Kurve 2, die viel kürzer dauert, keine Funkesche Nase aufweist und mit einer elastischen Nachschwankung endigt. Nunmehr wollen wir einmal die Arbeit D. de Barennes

[1]) Koninkl. Ak. van Wet. 1919. 27. 937.

näher betrachten. Aus der Beschreibung geht absolut nicht hervor, daß hinreichende Fürsorgemaßnahmen getroffen wurden, die Funkesche Nase zu erzielen. Auch läßt sich nicht erkennen, ob der Blutkreislauf intakt gelassen wurde. Jedesmal wurde der rechte Grenzstrang exstirpiert. Dann wurden nach Reizung des Rückenmarks vom linken und rechten Gastrocnemius die Kurven registriert. Drei Kurvenpaare, die ohne Zweifel in der Ausführung mangelhaft sind, wurden publiziert. Eine Funkesche Nase aber ist nicht aus den Kurven abzulesen. Ein paar Kurven machen den Eindruck, daß sie registriert wurden, während in der Aufstellung etwas haperte; wenigstens sind diese Kurven etwas eckig ausgefallen und bleiben mit einer elastischen Nachschwankung weit über dem 0-stand stehen. Hiermit hat Dusser de Barenne bewiesen, daß die Funkesche Nase oft nicht vorkommt. Dusser de Barenne scheint dies nicht zu wissen; wenigstens beweisen diese Kurven nach seiner Meinung, daß auch nach Exstirpation des Grenzstranges nach Reizung zentral von der Lücke die Funkesche Nase wohl auftritt. Er fügt noch hinzu, daß dies positive Moment gegenüber dem negativen Resultat de Boers natürlich beweisend ist. Hierauf werde ich mich vorläufig beschränken.

Überdies weise ich darauf hin, daß meine experimentellen Daten über den Sympathicustonus von den drei japanischen Untersuchern: Ken Kure, Tohei Hiramatsu und Hachiro Naïto[1]) bestätigt wurden, die nach Durchschneidung der N. N. splanchnici den Tonus des Diaphragmas verschwinden sahen, während dieser bestehen blieb nach Durchschneidung der N. N. phrenici. Sie führten ihre Experimente an Hunden, Katzen, Kaninchen und Affen aus und bestätigten ihre Resultate durch Betupfen des Ganglion coeliacum mit Nicotin. Weitere Bestätigung meiner Versuche erfolgte von seiten Mansfelds und seiner Mitarbeiter[2]).

Negrin y Lopes und v. Brücke[3]) gelangten wieder zu anderen Ergebnissen. Sie fanden allein eine initiale Abnahme des Tonus nach Exstirpation des Grenzstranges an einer Seite. Ich fand auch bei ihnen keine Angabe, ob wirklich wieder ein Beugetonus an der operierten Seite vorhanden war. Da sie in ihrer Arbeit keine Photographien bringen, können wir uns darüber absolut kein Urteil bilden. Wenn zwar ein gleicher Stand der Extremitäten von ihnen gefunden wurde, aber an der operierten Seite nicht fraglos ein Beugetonus vorhanden war, dann lehren ihre Experimente uns nichts. Im strikten Gegensatze zu Dusser de Barenne fanden Negrin y Lopez und v. Brücke, daß auch bei Säugetieren nach Wegnahme des Grenzstranges das Eintreten der

[1]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **16**, 395. 1914.
[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. **161**, 467., 478 und 483. 1915.
[3]) Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, 55. 1916.

Leichenstarre verzögert wird; sie vermochten somit meine bei Fröschen erhaltenen experimentellen Data für Säugetiere vollkommen zu bestätigen. Übrigens bestätigte auch Jansma meine Versuche mit entbluteten Fröschen. In diesem Punkte herrscht also fast allgemeine Übereinstimmung. Ich weise noch einmal ausdrücklich darauf hin, daß nicht allein Exstirpation des Grenzstranges, sondern auch Durchschneidung der Hinterwurzeln dasselbe Resultat zeigt. Auch dies wurde zuerst von mir festgestellt. Daß nun gleichzeitig die Vasoconstrictoren für die Hinterfüße durchgeschnitten waren, habe ich schon vorher besprochen[1]). Aus diesem Grunde hemmte ich auch direkt nach der Durchschneidung der Rami communicantes den Blutkreislauf. Übrigens erhielt Jansma dasselbe Resultat nach Entblutung.

Dusser de Barenne ist der einzige, der keinen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein des Grenzstranges und der Schnelligkeit, mit der die Leichenstarre eintritt, findet. Dieser Haltung entspricht völlig seine Äußerung über diesen Gegenstand auf einem früheren Physiologentage; jedoch hatte er damals noch kein einziges Experiment hierüber angestellt. Ich glaube nicht, daß es nötig ist, hier auf die Experimente Dusser de Barennes weiter einzugehen. Wohl aber muß ich noch kurz stillstehen bei der Erklärung, die Negrin y Lopez und v. Brücke für ihre Leichenstarre-Versuche glauben geben zu müssen. Diese Autoren sind der Meinung, daß die Verzögerung des Eintretens der Leichenstarre in ihren Versuchen auf Vasodilatation infolge des Durchschneidens der Vasoconstrictoren zurückzuführen ist. Nun ist zu bemerken, daß sie ihre Versuche eine Woche nach dem Exstirpieren des Grenzstranges ausführten. Inzwischen wird wohl die initiale Vasodilatation Gelegenheit gehabt haben, sich wiederherzustellen. Außerdem töteten sie die Tiere durch Herzstich, also durch Entbluten. Es scheint also a priori wohl etwas spitzfindig, die zeitweilige Vasodilatation für die Verzögerung des Leichenstarreprozesses verantwortlich zu machen. In jedem Falle aber müßte man, falls man diesen Zusammenhang annehmen will, hierfür sehr einwandfreie Gründe anführen. Diejenigen Experimente aber, welche genannte Autoren zwecks Klarstellung des Leichenstarreproblems ausführten, liefern hierfür sogar nicht einmal den Schein eines Beweises. Sie rufen nämlich bei Katzen in dem Hinterfuße an einer Seite durch Stauung eine starke Blutfüllung hervor und suchen nun den Unterschied an Blutfüllung beider Hinterfüße so groß wie möglich zu machen, indem sie den Hinterfuß der anderen Seite anämisieren. Dann töten sie die Katzen und finden, daß die Muskeln desjenigen Hinterfußes, der am stärksten mit Blut gefüllt war, später erstarren.

[1]) Folia neurobiol. **7**, 378 und 837. 1913. — Zeitschr. f. Biol. **65**, 239. 1915.

In diesem Umstande sehen die Autoren einen Beweis, daß nach Sympathicusexstirpation die Verspätung der Leichenstarre eine Folge der Hyperämie ist. Schon oben wies ich darauf hin, daß die aktive Hyperämie nur vorübergehend besteht nach Durchschneidung der Vasoconstrictoren und daß die Katzen entblutet wurden.

Aber die Kontrollversuche mit der stärkeren Stauung beweisen ein ganz anderes Moment, das für den Leichenstarreprozeß von Bedeutung ist. Wir wissen nämlich durch die Versuche Fletchers[1]) und Wintersteins[2]), daß die unmittelbare Ursache der Leichenstarre in dem durch Sauerstoffmangel bewirkten chemischen Zustand der Muskeln besteht. Dieser chemische Zustand hängt von dem Vorhandensein intermediärer Stoffwechselprodukte ab, worauf ich schon in meiner vorigen Mitteilung die Aufmerksamkeit lenkte. Diese intermediären Stoffwechselprodukte bilden einen chemischen Reiz für das Entstehen der Leichenstarre. Wenn nun Lopez und v. Brücke einen Fuß, der stark mit Blut gefüllt ist, zur Leichenstarre übergehen lassen, werden die intermediären Stoffwechselprodukte im Blute diffundieren, während dieselben in dem blutleeren Fuße in den Muskeln angehäuft bleiben. So haben sie also einen schönen Beweis geliefert für die Betätigung der intermediären Stoffwechselprodukte als Reiz für das Entstehen der Leichenstarre.

Aber neben diesem chemischen Reiz kennen wir den nervösen Reiz, der gleichzeitig den Prozeß der Leichenstarre beschleunigt. Dieser nervöse Reiz erreicht nun die Muskeln längs dem sympathischen Nervensystem. Ausführlich wurden diese Punkte behandelt in meiner vorigen Mitteilung.

Eine kurze Entgegnung erfolgte noch durch Yas Kuno[3]). Dieser Untersucher durchschnitt an einer Seite die Rami communicantes und dehnte dann den gleichseitigen Gastrocnemius durch Anhängen eines Gewichtes. Während die Dehnung noch fortschritt, kühlte er den N. ischiadicus lokal ab; in diesem Augenblicke erfolgte dann die Dehnung noch schneller. Sonderbarerweise stellte sich nach dem Aufhören der Abkühlung der ursprüngliche Zustand nicht wieder her. Man sollte nun erwarten, daß sich der Tonus, falls das schnellere Fortschreiten der Dehnung durch Tonusverlust zustande käme, wieder einstellen müßte, wenn mit dem Abkühlen innegehalten würde. Davon bemerken wir aber nichts in der publizierten Kurve. Warum hat Kuno nun nicht direkt nach dem Abkühlen lokal den Nerven erwärmt, dann hätte sich der Tonus doch gewiß wieder einstellen müssen? Dieses einfache Kontrollexperiment wurde in dem Versuch mit Durchschneiden der Rami communicantes nicht ausgeführt, sonderbarerweise aber wohl in dem

[1]) Journ. of physiol. **28**, 474. 1902.
[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. **120**, 225. 1907.
[3]) Journ. of physiol. **49**, 139. 1915.

Experiment mit Durchschneidung der Vorderwurzeln, bei dem es völlig überflüssig war.

Dann teilt Kuno noch mit, daß in Froschversuchen bei Kaltfröschen, wo der Muskel durch das cerebrospinale System mit dem Zentralnervensystem verbunden war, während die Rami communicantes durchschnitten waren, nach einem Reiz vom Nerven aus wohl Kontraktionsrückstand auftrat. Kuno glaubt auch hierin einen Beweis sehen zu müssen, daß der Skelettmuskeltonus nicht autonom innerviert wird. Der Umstand, daß bei Kaltfröschen (und auch bei anderen Fröschen) nach Durchschneidung der Rami communicantes Kontraktionsrückstand auftritt, nach Reizung von dem noch mit dem Zentralnervensystem verbundenen Nerven aus, beweist m. E. allein, daß das Zentralnervensystem bei Kaltfröschen in starkem Grade die Eigenschaft der Nachwirkung besitzt, nichts mehr und nichts weniger.

Es scheint mir, daß hiermit die Einwände gegen die autonome Innervation des Muskeltonus hinreichend widerlegt sind.

Ruhestrom und Durchlässigkeit.

II. Mitteilung.

Untersuchungen mit Alkaloidsalzen und einigen anderen organischen Elektrolyten.

Von

Joseph Vorschütz.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Kiel.)

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 13. April 1921.*)

In der kürzlich veröffentlichten ersten Mitteilung[1]) über das Thema „Ruhestrom und Durchlässigkeit" wurde gezeigt, daß es nach den elektrochemischen Beobachtungen von Beutner[2]) an „Ölketten" möglich sein sollte, die Verteilung organischer Elektrolyte auf lebende Gewebe dadurch zu bestimmen, daß man die elektromotorische Kraft der durch sie hervorgerufenen Ruheströme mißt; Salze mit organischem Kation sollten im Verhältnis zu Kochsalz die mit ihnen in Berührung gebrachten Gewebspartien elektronegativ machen, Salze mit organischem Anion sollten Elektropositivität erzeugen, falls sich die Salze stärker als das Kochsalz auf die zweite Phase Gewebe verteilen würden. Diese Möglichkeit wurde in einer ersten Versuchsreihe an Farbstoffen geprüft, weil durch die vielfältigen Experimente über Vitalfärbung ein besonders reiches Erfahrungsmaterial über deren Verteilung auf lebende Gewebe angesammelt war, das zur Erprobung der Stichhaltigkeit der Theorie einlud, und es wurde beobachtet, welchen Einfluß die Salze von Farbbasen und Farbsäuren auf den Ruhestrom des Froschmuskels ausüben. Dabei zeigte sich jedoch, daß die Elektronegativität, die die basischen Farbstoffe durch Verteilung hervorrufen können, schwer gegen die Elektronegativität abzugrenzen ist, die sie durch Schädigung des Gewebes hervorrufen (Demarkationsstrom), daß ferner auch die Säurefarbstoffe in vielen Fällen Elektronegativität bewirken, weil sie giftig sind, und daß die wenigen Säurefarbstoffe, welche deutlich vital färben,

[1]) J. Vorschütz, Arch. f. d. ges. Physiol. **189**, 181. 1921.

[2]) R. Beutner, Die Entstehung elektrischer Ströme in lebenden Geweben und ihre künstliche Nachahmung durch synthetisch-organische Substanzen. Stuttgart 1920.

zumeist so schwer löslich sind, daß infolgedessen der elektrische Effekt gering ausfällt oder ganz vermißt wird. Als Stütze für die leitende Hypothese blieben eigentlich nur zwei Feststellungen übrig, erstens die Beobachtung, daß die wenigen Säurefarbstoffe (3 unter 34), welche elektropositiv machen, wirklich Vitalfärber sind, und zweitens die Beobachtung, daß die wenigen relativ ungiftigen basischen Farbstoffe, welche einen kleinen Verteilungsfaktor haben, auch nur schwach und langsam negativieren.

Ich habe mich aus diesem Grund auf Anregung und unter Leitung von Herrn Professor Höber jetzt einer zweiten Gruppe von organischen Elektrolyten zugewendet, um mit ihnen die Angemessenheit der Hypothese zu prüfen, nämlich der Gruppe der Alkaloidsalze. Wie etwa nach Beutner Anilinhydrochlorid oder Dimethylanilinhydrochlorid wegen ihrer relativ stärkeren Löslichkeit in „Ölen" eine stärkere negative Phasengrenzkraft erzeugen, als ein anorganisches Chlorid, so sollte das auch für die Alkaloidsalze zutreffen. Ein Bedenken mußte freilich von vornherein aufkommen: während nach Overton[1]) und Ruhland[2]) die Vitalfarben als Ganzes von den Zellen aufgenommen werden, dringen nach den Feststellungen derselben Beobachter von den Alkaloidsalzen nur die durch Hydrolyse in Freiheit gesetzten Basen ein. Für die Aufnahme der unzersetzten Farbstoffe spricht nach Overton zum Beispiel die Feststellung, daß das Rosanilinchlorhydrat und das Rosanilinacetat in Pflanzenzellen gleich rasch eindringen, obwohl das letztere als Salz einer schwächeren Säure stärker hydrolysieren, in seiner Lösung also die Konzentration an freier Farbbase größer sein muß; käme es also für die Vitalfärbung auf die freie Base an, so müßte das Acetat rascher färben als das Hydrochlorid. — Ganz anders bei den Alkaloiden! Hier zeigte Overton[3]), daß die freien Basen die Salze weit an Giftigkeit übertreffen und daß, wenn man die Hydrolyse durch Zusatz einer Spur von Säure zu der Alkaloidsalzlösung zurückdrängt, die Giftigkeit ganz oder fast ganz verschwindet, während eine leichte Alkalisierung die Giftigkeit der Salze enorm steigert; Ruhland[4]) verglich die freie Cocainbase und das Cocainhydrochlorid in bezug auf ihre Fähigkeit, im Zellsaftraum von Spirogyra eine Ausfällung der Gerbsäure hervorzurufen, und fand, daß eine $2{,}5 \cdot 10^{-5}$ norm. Lösung der Base mit einer 10^{-2} norm. Lösung des Salzes äquivalent ist, was ungefähr einer gleich großen Konzentration an freier Base in beiden Lösungen entspricht. Ruhland zeigte ferner mit der Methode der Summierung der Partialdrucke, daß Piperidin-Hydrochlorid stundenlang Spirogyrazellen plasmo-

[1]) Overton, Jahrb. f. wissensch. Botanik **34**, 669. 1900.
[2]) Ruhland, ebenda **46**, 1. 1908.
[3]) Overton, Zeitschr. f. physikal. Chemie **22**, 189. 1898.
[4]) Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botanik **54**, 391. 1914.

lysiert hält, ohne daß die Plasmolyse zurückgeht, während die freie Base augenblicklich eindringt und giftig wirkt. — Danach erscheinen die Alkaloidsalze zunächst sehr wenig geeignet für die Entscheidung der hier aufgeworfenen Frage; denn wenigstens in den bei den angeführten pflanzenphysiologischen Versuchen verwendeten Konzentrationen scheinen die Alkaloidsalze sich überhaupt nicht auf die Protoplasten zu verteilen.

Die Beobachtungen an den Spirogyren können aber nicht ohne weiteres verallgemeinert werden. Boresch[1]) untersuchte im Laboratorium von Czapek die Permeabilität für Alkaloide an einem anderen pflanzlichen Objekt, an den Blattzellen eines Mooses Fontinalis antipyretica, welche in ihrer Zellsaftvacuole ein „Fettknäuel" enthalten, das durch verschiedene ins Innere eindringende Stoffe, unter anderen auch durch Alkaloide in feinste Fetttröpfchen emulgiert werden kann, die sich bei Entfernung des emulgierenden Agens wieder von neuem zu den „Myelinfäden" des Knäuels aggregieren. Dabei fand er, daß die Konzentrationsgrenze für das Emulgierungsvermögen der freien Alkaloidbasen und ihrer Salze fast genau übereinstimmt, und daß bei der Prüfung von Lösungen mit etwas höherer Konzentration auch kein deutlicher zeitlicher Unterschied für den Beginn der Emulgierung zu konstatieren war, so daß man hier zu demselben Schluß wie bei den Farbstoffen kommt, daß die Alkaloidsalze als solche ebenso gut aufgenommen werden können, wie die freien Basen. Dem entspricht auch der weitere Befund von Boresch, daß auch schwaches Ansäuern (mit einer an sich ungiftigen Menge Salzsäure) und dadurch Zurückdrängen der Hydrolyse die Giftigkeit der Alkaloidsalze (Chininhydrochlorid) keineswegs verringert[2]).

Wie verhalten sich nun tierische Zellen? Über den Unterschied zwischen der Giftigkeit der freien Basen und der Salze, der uns hier interessiert, ist bisher kaum etwas bekannt. Overton beobachtete, daß Fische in einer Lösung von Strychninnitrat stundenlang ungestraft herumschwimmen können, wenn man die Lösung schwach ansäuert, während sie rasch getötet werden, wenn man sie mit ein wenig Soda alkalisch macht, und ähnlich beobachtete v. Prowazek[3]), daß die Giftigkeit von Atropinlösungen (— es sind wohl die Lösungen der freien Base gemeint —) für Colpidien durch leichtes Ansäuern abnimmt.

[1]) Boresch, Biochem. Zeitschr. **101**, 110. 1920.

[2]) Das Ergebnis des Gegenversuches, nach dem Alkalisieren die Giftigkeit steigert, steht damit nicht im Widerspruch; denn auch die Giftigkeit der freien Alkaloidbasen kann durch Alkalizusatz verstärkt werden, was nach Traube und Onodera so zu erklären ist, daß die Dispersität und Oberflächenaktivität der in kolloider Form gelösten freien Basen durch das Alkali erhöht wird. (Zeitschr. f. physik. chem. Biologie **1**, 35. 1914.)

[3]) v. Prowazek, Arch. f. Protistenkunde **18**, 221. 1910.

Danach scheint es, als ob diese Versuchsobjekte sich wie die Spirogyren von Overton und Ruhland und nicht wie die Fontinalisblätter von Boresch verhalten.

Auch über die Verteilung der Alkaloidsalze auf „Öle" von einem mit dem Protoplasma vergleichbaren Lösungsvermögen, d. h. auf die Lipoide ist fast nichts bekannt. Nur Ruhland (l. c.) macht ein paar Angaben über die absolute Löslichkeit von Alkaloiden in Xylol und Xylolcholesterin, die aber für uns keinen Wert haben, da es ja allein auf das relative Lösungsvermögen ankommt.

Es wäre danach eigentlich notwendig, zuerst einmal die Voraussetzung für den Nachweis der vermuteten Abhängigkeit des Ruhestroms von der Verteilung, nämlich eben die Verteilung, sei es physiologisch, sei es physikochemisch genauer zu untersuchen. Aber im Hinblick darauf, daß selbst die verschiedenen Kationen der anorganischen Salze trotz der sehr geringen Öllöslichkeit nach Beutner recht verschiedene elektromotorische Kräfte geben, und in der Annahme, daß die organischen Salze nach zahlreichen Analogien doch wohl die anorganischen an Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln übertreffen dürften, schien es das Einfachere, zuerst einmal die ruhestromentwickelnde Eigenschaften der Alkaloidsalze näher ins Auge zu fassen.

Über diese liegen bereits einige Erfahrungen vor. Vor allem hat Henze[1]) Messungen an den Sartorien curarisierter Frösche vorgenommen, wobei — anscheinend wahllos — die freien Basen der Alkaloide wie auch ihre Salze benutzt wurden. Er fand, daß, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, keinen Ruhestrom hervorriefen: Strychninnitrat 0,5%, Morphinhydrochlorid 0,5%, Cocainhydrochlorid 1%, Atropinsulfat 0,4%, Pelletierinsulfat 0,8% Physostigminsalicylat 0,1%. In 1 proz. Lösung erzeugte Strychninnitrat eine gewisse Negativität, „doch dürfte diese starke Konzentration undiskutierbar im physiologischen Sinn sein". Auch Physostigminsalicylat rief in 0,2 proz. Lösung eine „minimale Negativtät" hervor. Hingegen bewirkten Muscarinhydrochlorid, Cholinhydrochlorid, Veratrinacetat, Nicotintartrat, Chininhydrochlorid, ferner Protoveratrin und Coffein kräftige und irreversible Ausschläge in negativer Richtung. Henze schließt hieraus, daß da, wo ein kräftiger Ruhestrom auftritt, er der Ausdruck einer Demarkation, einer lokalen Schädigung ist; denn gerade die wirksamen Stoffe sind als Muskelgifte bekannt. — Sodann haben Höber und Waldenberg[2]) beiläufig mitgeteilt, daß Piperidinhydrochlorid elektrisch annähernd indifferent ist.

[1]) Henze, Arch. f. d. ges. Physiol. **92**, 451. 1902.
[2]) Höber und Waldenberg, ebenda **126**, 331. 1909.

Eigene Beobachtungen.

Ich gehe nun zu den eigenen Beobachtungen über. Über die Methodik ist zu dem in der ersten Mitteilung Gesagten nichts Neues hinzuzufügen. Die verwendeten Frösche waren sämtlich Esculenten; sämtliche Lösungen waren neutral.

Tabelle I. Die elektromotorische Wirksamkeit verschiedener Alkaloidsalze.

Salz	Konzentration	Wirkungszeit	10^4-Volt	Konzentration	Wirkungszeit	10^4-Volt	Konzentration	Wirkungszeit	10^4-Volt
Atropin. sulf. . . .	$^m/_{100}$	95′	— 21	$^m/_{200}$	60′	— 13			
Cocain. hydrochlor..	$^m/_{68}$	80′	— 27	$^m/_{170}$	60′	— 21			
Morphin. hydrochlor.	$^m/_{32}$	70′	— 26	$^m/_{64}$	60′	— 10			
Strychnin. nitr. . .	$^m/_{80}$	68′	— 22						
		76′	+ 2						
		29′	— 1						
Pilocarpin. hydrochl.	$^m/_{120}$	65′	+ 3						
Codein. hydrochlor .	$^m/_{64}$	23′	+ 5						
Brucin. sulf.	$^m/_{100}$	95′	— 7						
Piperidin. hydrochl..	$^m/_{40}$	30′	— 9						
		106′	— 20						
Cinchonin. hydrochl.	$^m/_{100}$	55′	— 22	$^m/_{137}$	37′	— 40			
Chinin. sulf.	$^m/_{140}$	68′	— 114	$^m/_{420}$	120′	— 213	$^m/_{840}$	37′	— 21
Optochin.hydrochlor.	$^m/_{130}$	25′	— 88	$^m/_{380}$	78′	— 85	$^m/_{760}$	87′	— 18
Coffein. hydrochlor.	$^m/_{100}$	73′	— 81	$^m/_{200}$	50′	— 23			

In der Tabelle I sind aus einer größeren Anzahl der angestellten Versuche die Werte für die elektromotorischen Kräfte in Zehntel-Millivolt zusammengestellt, welche nach einer bestimmten Zeit der Einwirkung verschieden konzentrierter Lösungen abgelesen wurden.

Auf Reversibilität wurde nicht immer geprüft; sie wurde nachgewiesen für $^m/_{100}$ Atropinsulfat, $^m/_{68}$ und $^m/_{170}$ Cocainhydrochlorid und $^m/_{80}$ Strychninnitrat; irreversibel wirkten dagegen $^m/_{165}$ Cinchoninhydrochlorid, $^m/_{140}$ Chininsulfat, $^m/_{130}$ und $^m/_{760}$ Optochinhydrochlorid und $^m/_{200}$ Coffeinhydrochlorid. Die Abb. 1 gibt 2 Beispiele für den Verlauf der Versuche.

Es ergibt sich danach folgendes: Strychnin-, Pilocarpin-, Codein-, Brucin- und Piperidin-Salz sind in den angewandten Konzentrationen fast elektrisch indifferent etwa wie Kochsalz. Auch Atropin,- Cocain- und Morphinsalz wirken nur schwach negativierend. Chinin-, Optochin- und Coffein-Salz dagegen entwickeln durch Negativierung einen ziemlich kräftigen Ruhestrom. Cinchoninhydrochlorid nimmt eine mittlere Stellung ein.

Dies Resultat stimmt mit den Angaben von Henze recht gut überein; es sind wiederum ausgesprochenere Muskelgifte, die die starke elektro-

motorische Wirkung entfalten. Das mag zuerst an Hand vergleichender Versuche über den Einfluß der Alkaloidsalze auf die Kontraktilität der Sartorien dargelegt werden!

Sämtliche Alkaloidsalze lähmen nach kürzerer oder längerer Zeit. Dies wurde für die folgenden Konzentrationen festgestellt: Atropinsulfat $^{m}/_{370}$, Cocainhydrochlorid $^{m}/_{100}$, Morphinhydrochlorid

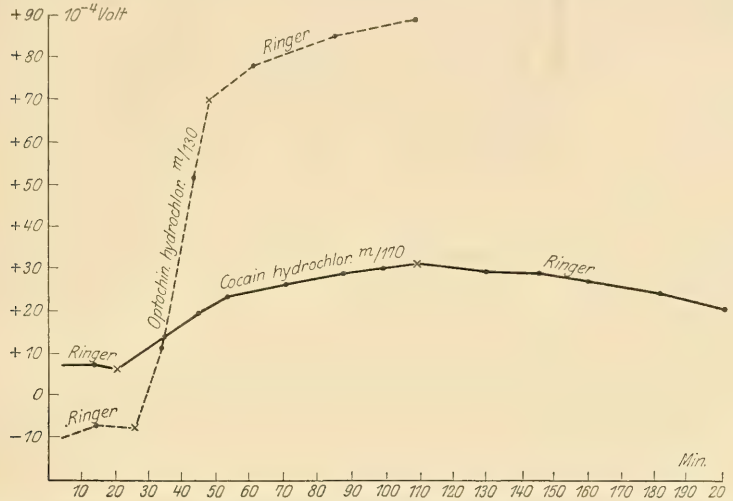


Abb. 1. Irreversible starke Negativierung durch Optochinhydrochlorid, reversible schwache Negativierung durch Cocainhydrochlorid.

$^{m}/_{61}$, Strychninnitrat $^{m}/_{80}$ und $^{m}/_{200}$, Pilocarpinhydrochlorid $^{m}/_{120}$, Brucinsulfat $^{m}/_{100}$, Piperidinhydrochlorid $^{m}/_{40}$, Cinchoninhydrochlorid $^{m}/_{60}$ und $^{m}/_{200}$, Chininsulfat $^{m}/_{100}$, $^{m}/_{210}$ und $^{m}/_{420}$, Optochinhydrochlorid $^{m}/_{380}$ und $^{m}/_{1300}$, Coffeinhydrochlorid $^{m}/_{100}$ und $^{m}/_{200}$.

Die Lähmung ist durch Rückübertragung in reine Ringerlösung aber sehr verschieden leicht zu beseitigen. Die Lähmung durch Optochin und Cinchonin erwies sich als irreversibel oder nur mäßig und nach längerer Zeit reversibel, Chinin lähmte in $^{m}/_{100}$ ebenfalls irreversibel, bei $^{m}/_{210}$ begann die Erholung erst nach ungefähr 3 Stunden und bei $^{m}/_{420}$ nach ungefähr 1 Stunde, Coffein wurde unter der bekannten Erscheinung heftiger Kontraktur gelähmt, die nur sehr allmählich schwand. Bei den übrigen Alkaloidsalzen kehrte das Kontraktionsvermögen dagegen bald nach der Übertragung in die Ringerlösung zurück.

Es sind also die vier durch stärkere Ruhestromwirkung ausgezeichneten, Chinin, Optochin, Coffein und Cinchonin, die sich als stärkere Störer der Kontraktion herausheben.

Über die Natur dieser stärkeren Giftwirkung läßt sich kurz folgendes sagen: nach den Untersuchungen von Johannsen und Schmiede-

berg[1]), Santesson[2]), Fürth[3]), Jacoby und Golowinski[4]) u. a. rufen Coffein, Chinin und etwas weniger ausgesprochen auch Cinchonin eine Starre der Muskulatur hervor, welche auf einen Gerinnungsvorgang im Innern der Muskelfasern zurückzuführen ist[5]). Bei der Einwirkung von Coffein sieht man direkt Körnelungen in den Muskelfasern als Ausdruck einer Coagulation auftreten; alle drei Stoffe befördern die Gerinnung der im Muskelplasma enthaltenen Eiweißkörper. Der Einfluß des Optochins wird bei seiner nahen Verwandtschaft mit dem Chinin wohl ähnlich sein. Die genannten Alkaloidsalze wirken also offenbar von innen her, nachdem sie in die Muskelfasern eingedrungen sind, und stören die normale Struktur infolge einer spezifischen Affinität zu gewissen funktionell wichtigen Komponenten des Zellinnern.

Die Wirkungsart der übrigen Alkaloidsalze dürfte aber prinzipiell wohl ebenso beschaffen sein. Schon Overton machte die Annahme, daß giftige organische Basen mit den Eiweißkörpern in den Zellen in mehr oder weniger reversible Reaktion treten, und bezog Natur und Stärke der Giftigkeit auf die „Wahlwirkung" der einzelnen Stoffe, d. h. auf ihr spezielles Reaktionsvermögen mit diesem oder jenem der Protoplasmabestandteile. Wenn also sämtliche untersuchten Alkaloidsalze die Muskeln lähmen, so kann dies auf dem Ablauf von die Funktion störenden Innenreaktionen beruhen, von deren Besonderheiten Grad und Reversibilität der Störung abhängen.

Von diesem Standpunkt aus lassen sich auch leicht die beiden folgenden Beobachtungen erklären:

1. Vergleicht man die einzelnen Muskelkontraktionsversuche mit einander, so fällt es auf, daß die Zeiten bis zum Eintritt der Lähmung durch die Alkaloidsalze sehr verschieden lang sind. Die Zusammenstellung in der Tabelle II läßt dies erkennen.

Daraus ergibt sich, daß das Morphin-, das Pilocarpin- und das Piperidinsalz den Muskel verhältnismäßig langsam lähmen. Dies ist auf folgendes zurückzuführen: das Morphin dringt nach Overton[6]) im Gegensatz zu den meisten gebräuchlichen Alkaloiden nur langsam ins Protoplasma ein; dem entspricht es, daß nach Traube[7]) die Oberflächenaktivität der freien Morphinbase sowohl wie ihrer Salze nur gering

---

[1]) Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **2**, 62. 1874.

[2]) Santesson, ebenda **30**, 411. 1892.

[3]) Fürth, ebenda **37**, 389. 1896.

[4]) Jacoby und Golowinski, ebenda **59**, Suppl. 286. 1908.

[5]) Siehe auch die Zusammenstellung bei Heinz, Handbuch der experim. Pathol. u. Pharm.. **1**, 576. 1905.

[6]) Siehe auch Ruhland, l. c., Boresch, l. c., Czapek, Biochem. Zeitschr. **1**, 203. 1913.

[7]) Traube, Biochem. Zeitschr. **42**, 470. 1912; auch Traube und Onodera, l. c.

Tabelle II.

Zeitdauer bis zum Eintritt der Muskellähmung durch verschiedene Alkalisalze.

Salz	Konzentration	Zeit bis zur Lähmung	Konzentration	Zeit bis zur Lähmung
Cocain. hydrochlor. . .	$^m/_{100}$	10′		
Strychnin. nitr.	$^m/_{200}$	25′	$^m/_{80}$	15′
Chinin. sulf.	$^m/_{100}$	17′		
Cinchonin. hydrochlor..	$^m/_{200}$	60′	$^m/_{66}$	15′
Optochin. hydrochlor. .	$^m/_{380}$	25′		
Coffein. hydrochlor. . .	$^m/_{200}$	36′	$^m/_{100}$	15′
Morphin. hydrochlor. .	$^m/_{200}$	sehr langsam	$^m/_{64}$	110′
Pilocarpin. hydrochlor..	$^m/_{120}$	ca. 300′		
Piperidin. hydrochlor. .	$^m/_{40}$	ca. 300′		

ist; infolgedessen wird auch im Gegensatz zu zahlreichen anderen Alkaloiden die Oberflächenspannung bei Alkalizusatz hier nicht erniedrigt. Ungefähr ebenso liegen die Verhältnisse beim Pilocarpin, und die Piperidinbase dringt nach Overton und Ruhland zwar äußerst geschwind in Pflanzenzellen ein, aber da ihre Dissoziationskonstante beträchtlich größer ist als die der übrigen Alkaloide, ihre Salze also weniger hydrolysieren, so dürfte die langsamere Wirkung des Hydrochlorids eben auf diesen geringeren Gehalt an freier Base zurückzuführen sein.

2. Eine weitere Reihe von Beobachtungen führt uns zu den Ruhestrommessungen zurück. Es war vorher (S. 56) davon die Rede, daß sich nach Overton, Ruhland und v. Prowazek die Giftigkeit der Alkaloidsalze für gewisse Zellen durch schwaches Ansäuern infolge der damit verknüpften Zurückdrängung der Hydrolyse, also Beseitigung der ins Zellinnere eindringenden und dort in Reaktion tretenden freien Base verringern oder aufheben läßt. Der entsprechende Versuch gelingt nun auch beim Muskel. Zwei Sartorien von ein und demselben Frosch wurden in gleich konzentrierte Lösungen von Optochinhydrochlorid oder von Chininsulfat eingehängt; eine der beiden Lösungen erhielt dann noch einen Zusatz von etwas Säure. Dann wurde der Ruhestrom gemessen. Der Effekt des Zusatzes war in jedem Fall eine starke Verminderung der Negativierung. Die Abb. 2 und 3 geben dafür ein paar Beispiele. Es bleibt also infolge der Ansäuerung nur ein Rest von Negativierung bei diesen sonst stark wirkenden Salzen übrig, deren Größe etwa der bei den übrigen Alkaloidsalzen beobachteten gleichkommt.

Wir kommen somit zu dem für unsere Fragestellung wesentlichen Resultat, daß die Alkaloidsalze, soweit sie keine besonderen Giftwirkungen auf den Muskel ausüben, diesen gegenüber entweder elektrisch ziemlich indifferent sind oder ein wenig negativierend wirken. Das ist ein Ergebnis, mit dem natürlich für eine Stellungnahme zu Beutners Auffassung der Salzruheströme als

Ströme von „Ölketten" wenig anzufangen ist. Will man dieser Auffassung beipflichten, so könnte man die hier beschriebenen Versuchsergebnisse so auslegen, daß der Verteilungsfaktor für die Alkaloidsalze offenbar zu klein ist, um — wenigstens bei den relativ kleinen molekularen Konzentrationen, in denen wegen der Höhe der Molekulargewichte die Salze nur angewendet werden können, — einen kräftigen Effekt herbeizuführen.

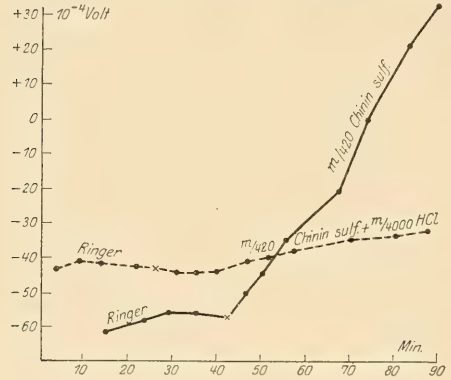


Abb. 2. Hemmung der Chinin-Negativierung durch schwaches Ansäuern.

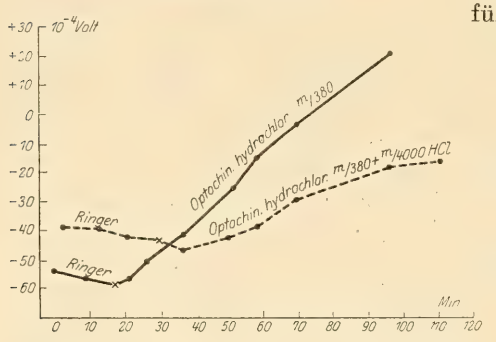


Abb. 3. Hemmung der Optochin-Negativierung durch schwaches Ansäuern.

Was für Verbindungen sind denn aber geeigneter, um die erforderliche Entscheidung in der doch die Grundlagen der Elektrobiologie betreffenden Frage herbeizuführen, als die Gruppe der Farbstoffe und der Alkaloidsalze, die beide nicht zu der erwünschten Klärung führten?

In der Monographie von Beutner, dessen Beweisführung sich ja vor allem auf die Heranziehung organischer Elektrolyte stützt, finden sich folgende hierhergehörige Daten: stellt man eine Ölkette zusammen

$m/_{10}$ NaCl („Öl") $m/_{10}$ variabler Elektrolyt,

so ergibt sich bei Guajakol als „Öl":

$m/_{10}$ KCl	— 0,011 Volt
„ Anilin-HCl	— 0,059 „
„ Monomethylanilin-HCl	— 0,075 „
„ Dimethylanilin-HCl	— 0,091 „

Die Verschiedenheit der Werte für KCl und die übrigen drei hängt nach Beutner damit zusammen, daß die organischen Salze sich stärker auf die Ölphase verteilen als die anorganischen Salze; die Größe des Effekts ist dabei jeweilig symbat dem durch Leitfähigkeitsmessungen schätzungsweise bestimmten Verteilungsfaktor[1]).

[1]) Siehe hierzu meine Mitteilung I, Seite 183.

Beutner gibt weiter folgende Versuchsreihe an:

	Benzaldehyd als „Öl“	Anisaldehyd als „Öl“
Ammonium-Hydrochlorid	— 0,010 Volt	— 0,012 Volt
Monoäthylamin-Hydrochlorid . . .	— 0,014 „	— 0,023 „
Triäthylamin-Hydrochlorid	— 0,071 „	— 0,058 „
Tetraäthylamin-Hydrochlorid . . .	— 0,089 „	— 0,066 „

Angaben über die Leitfähigkeit der „Öle“ nach Ausschütteln der Lösungen dieser verschiedenen substituierten Amine werden bei dieser Versuchsreihe von Beutner nicht gemacht.

Endlich finden sich noch folgende Angaben, die die Wirkung organischer Anionen (mit Guajakol als „Öl“) demonstrieren:

$^{m}/_{10}$ NaCl	0,000 Volt
„ Na-Benzoat	+ 0,057 „
„ Na-Salicylat	+ 0,084 „
„ Na-Oleat	+ 0,095 „

Diesmal wird von Beutner der Zusammenhang der Größe der elektromotorischen Kräfte mit der Verteilung, wiederum durch Leitfähigkeitsmessungen, nachgewiesen.

Es zeigt sich also mit großer Deutlichkeit in einer freilich nicht großen Anzahl von Versuchen, daß die organischen Salze elektromotorisch wirksamer sind als die anorganischen, und daß die Wirksamkeit sich mit der Anzahl der C-Atome verstärkt.

Wenn nun die mitgeteilten Versuche mit Farbstoffen und Alkaloidsalzen zu so wenig befriedigenden Ergebnissen führten, — sind dann die von Beutner bei den Ölketten erfolgreich geprüften Salze auch im physiologischen Versuch brauchbar?

Höber[1]) hat schon vor langer Zeit zur Prüfung seiner Kolloidtheorie der Salzruheströme Messungen mit organischen Elektrolyten vorgenommen, die zum Teil schon in meiner ersten Mitteilung erwähnt wurden, und die sich teilweise auf dieselben Salze beziehen, die Beutner prüfte, nämlich Tetraäthylammoniumchlorid, Natriumbenzoat, Natriumsalicylat und Natriumoleat. Es zeigt sich, daß das Salz der quaternären Ammoniumbase in isotonischer Konzentration ($^{m}/_{85}$) etwa ebenso wirkt wie Kochsalz. Dasselbe Ergebnis hatten Versuche mit Tetramethylammonium, Tetrapropylammonium- und Neurinchlorid. Ferner zeigte sich, daß auch Na-benzoat und Na-salicylat in isotonischer Lösung annähernd elektrisch indifferent sind. Es wurden früher des weiteren schon die Natriumsalze der einfachen Fettsäuren, Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure und Valeriansäure geprüft, wobei festgestellt wurde, daß sie eine schwache (reversible) Negativität hervorrufen, die unabhängig von der Länge der C-Kette bei allen ungefähr gleich groß ist. Das sind

[1]) Höber und Waldenberg, Arch. f. d. ges. Physiol. **126**, 331. 1909; Höber, ebenda **134**, 311. 1910.

lauter Ergebnisse, die der Beutnerschen Auffassung der Salzruheströme als Ströme von „Ölketten" widersprechen.

Auch mit Natriumoleat (in neutraler Lösung) sind schon früher von Höber (l. c.) Versuche gemacht worden, die ich jetzt noch einmal wiederholt habe. Das Oleat erzeugt einen sehr kräftigen Ruhestrom, aber in negativer Richtung. Dies spricht jedoch weder für noch gegen die Beutnersche Theorie, da Ölsäure ein starkes Cytolyticum ist, und offenbar als solches, ebenso wie andere Cytolytica[1]), einen Demarkationsstrom hervorruft.

Endlich wurden auch Anilinhydrochlorid und Dimethylanilinhydrochlorid geprüft. Beide negativieren, das Dimethylsalz etwa ebenso kräftig wie Chinin (s. Tab. I, S. 58):

	Konzentration	Wirkungszeit	10^4-Volt
Anilin-HCl	$^m/_{84}$	66′	37
		95′	34
Dimethylanilin-HCl	$^m/_{90}$	40′	138
		70′	128

Beide Salze lähmen in den genannten Konzentrationen die Sartorien in 10—20 Minuten, in Ringerlösung zurückübertragen erholen sie sich rasch und vollkommen. Das Ergebnis mit diesen beiden Verbindungen entspricht also besser den Vorstellungen von Beutner. —

Betrachten wir nun zum Schluß noch einmal die Gesamtheit der bisherigen Feststellungen, so muß man sagen, daß es noch eine offene Frage bleibt, ob oder wie weit die Beutnersche Theorie der Salzruheströme akzeptiert werden kann. Stellt man ihr die alte Höbersche Theorie gegenüber, nach der die Salzruheströme von der Einwirkung der Salze auf die Plasmahautkolloide herrühren, so bietet diese zunächst noch unverkennbare Vorzüge vor der neueren Anschauung. Nicht bloß, daß sie die verschiedene Wirksamkeit der anorganischen Ionen deutet, indem sie sie mit den Hofmeisterschen Reihen in Zusammenhang bringt, sondern auch die eben erwähnten Erfahrungen mit den organischen Anionen fügen sich ihr wenigstens zum Teil recht gut; denn die fettsauren Salze wirken nach Höber auf den Solzustand von Eiweiß und Lecithin etwa so, wie es ihrer Stellung in der nach ihrer physiologischen Wirkung gebildeten Elektrolytreihe entspricht. Vor allem erfuhr aber die Kolloidtheorie der Salzruheströme neuerdings[2]) eine starke Stütze in dem Nachweis, daß die Wertigkeitsregel der Kolloidchemie in weitgehendem Maß auch auf die Salzruheströme anzuwenden ist, wofür die Beutnersche Theorie zunächst keine Handhabe bietet. Die Koleoidtheorie der Salzruheströme bildet ferner ja nur ein Glied in der langen Kette von Argumenten, die zugunsten der Lehre vom Zusammenhang der phyisologischen Ionenwirkungen mit den Zustandsänderungen der

[1]) Siehe dazu Höber, l. c.

[2]) Höber, Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, 531. 1917.

Protoplasmakolloide zusammengetragen worden sind[1]). Es wäre aber voreilig, jetzt schon endgültig über die Beutnersche Theorie urteilen zu wollen, zumal hier nur ein kleiner Ausschnitt aus seiner Lehre von den „Ölketten" in ihrem Zusammenhang mit den physiologischen Vorgängen in die Diskussion zu ziehen war. Vorerst sind noch weitere Versuche notwendig, teils Modellversuche mit den physiologischen Verhältnissen möglichst angepaßten „Ölen", etwa dem Diamylamin-Ölsäure-Gemisch von Nirenstein[2]), teils physiologische Versuche mit Geweben, die weniger Komplikationen in die Versuche hineintragen als die Muskeln, und für beides, Modellversuche und physiologische Versuche, einfachere Elektrolyte als die Farbstoffe und Alkaloidsalze es sind. Es liegt aber auch nahe, an eine Verschmelzung der beiden genannten Theorien zu denken; denn die Gewebe als Ölphasen sind wohl durch die lipoidhaltigen Membranen der Zellen repräsentiert, und diese sind eben gleichzeitig Öl und Kolloid.

Zusammenfassung.

1. Es wird, ähnlich wie in der ersten Mitteilung, geprüft, ob sich durch Untersuchung des Einflusses von Alkaloidsalzen und anderen organischen Elektrolyten auf den Ruhestrom des Muskeln Anhaltspunkte für die Theorie von Beutner gewinnen lassen, nach der die Salzruheströme als Ströme von diphasischen Flüssigkeitsketten mit „Ölphase" aufzufassen sind.

2. Die Alkaloidsalze wirken abgesehen von denjenigen, die, wie Chinin, Optochin, Cinchonin, Coffein, ausgesprochene Muskelgifte sind, nur schwach ruhestromentwickelnd; ihr Verteilungsfaktor in bezug auf Muskel und umgebende Lösung ist wahrscheinlich auch nur klein. Bestimmte Rückschlüsse auf die Angemessenheit der Theorie sind daher nicht möglich.

3. Es wird gezeigt, daß die Lösungen der Alkaloidsalze wohl allein durch die durch Hydrolyse abgespaltene freie Base auf die Muskeln wirken.

4. Es gibt eine Anzahl von organischen Elektrolyten, wie die Salze der quaternären Ammoniumbasen, die Natriumsalze der niederen Fettsäuren, Natriumsalicylat und Natriumbenzoat, die keineswegs entsprechend den Beutnerschen Modellversuchen an „Ölketten" auf die Muskeln wirken.

5. Im allgemeinen lassen sich die Erfahrungen über die Einwirkung von Salzen auf den Muskelstrom bisher am besten in der Kolloidtheorie der Salzruheströme von Höber zusammenfassen. Eine Verschmelzung der Anschauungen von Beutner und Höber wird aber nach Gewinnung eines größeren Erfahrungsmaterials als möglich hingestellt.

Zum Schluß spreche ich Herrn Professor Dr. Höber für die Anregung zu der Arbeit und für seine ständige Mithilfe, auch bei der Abfassung des Manuskripts, meinen besten Dank aus.

[1]) Siehe dazu Höber, Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe. 4. Aufl., besonders Kap. 10 und 11.

[2]) Nirenstein, Arch. f. d. ges. Physiol. **179**, 233. 1920.

(Aus dem Physiologischen Institut zu Freiburg i. B.)

Bemerkungen zur Theorie der Muskeltätigkeit.

Von

Prof. **J. v. Kries.**

(Eingegangen am 17. April 1921.)

Die neueren Untersuchungen zur Theorie der Muskeltätigkeit haben ohne Zweifel unsere Einsicht ganz besonders auch in bezug auf eine Anzahl allgemeiner Fragen gefördert, Fragen, deren Aufwerfung und erstmalige Erörterung wir Fick verdanken. Wie weit dies der Fall ist, läßt sich aus keiner der neueren Arbeiten ganz ohne weiteres erkennen, wohl aber tritt es bei einem zusammenfassenden Überblick in sehr belehrender Weise zutage. Ich denke dabei vornehmlich an die Untersuchungen von Hill[16]) und Weizsäcker[25], [26]), die zu der Aufstellung der sog. „Zweimaschinentheorie" geführt haben, dann aber an die neuesten theoretischen Erörterungen von Herzfeld und Klinger[15]) sowie von Meyerhof[21], [22]). In den folgenden Blättern möchte ich auf einige Punkte hinweisen, die sich herausheben, wenn wir diese Arbeiten teils untereinander teils mit älteren Fragestellungen in Verbindung bringen, eine Betrachtung, die nicht nur historisches Interesse besitzt, sondern wohl auch geeignet ist, den gegenwärtigen Stand der Fragen zu klären und für ihre weitere Förderung nützlich zu sein. Im Anschluß daran möchte ich dann auch noch einige ältere Untersuchungsergebnisse berühren, die, früher viel beachtet, allmählich in Vergessenheit gekommen zu sein scheinen, und die, wie ich glaube, im Hinblick auf neuere Anschauungen erhöhtes Interesse bieten.

Zuerst möchte ich hier den entscheidenden Gedanken erwähnen, durch den, gegenüber den Fickschen Betrachtungen, für die Theorie der Muskeltätigkeit, vor allem für ihre energetischen Verhältnisse, eine neue Bahn eröffnet worden ist, und der denn auch den genannten drei Arbeiten (sowie zahlreichen anderen) gleichermaßen eigen ist. Er besteht darin, daß die Verbrennungsvorgänge, die in letzter Instanz jedenfalls als die Energiequelle des Muskels zu betrachten sind, nicht gerade in derjenigen Phase der Muskelfunktion stattzufinden brauchen, in der äußere Arbeit geleistet wird, nämlich bei der Zusammenziehung.

Daß eine solche Vorstellung im Hinblick auf die Energieverhältnisse zulässig ist, leuchtet ohne weiteres ein. Wir könnten uns denken, daß unter Aufwendung von Verbrennungsenergie eine Feder angespannt, ein Gewicht aufgewunden würde o. dgl. Ein geringfügiger Anstoß würde dann genügen, um irgendeinen anderen, mit sichtbarer Arbeitsleistung verknüpften Vorgang auszulösen. Ähnlich könnte auch im Muskel die sichtbare Arbeitsleistung auf Kosten irgendeiner anderen Energie erfolgen, die ihrerseits durch die Verbrennungen erzeugt oder wiederhergestellt würde. Man erkennt sogleich, wie dieser Gedanke in der von Hill und Weizsäcker angenommenen „Zwischenenergie" verwirklicht ist. Doch werden wir sehen, daß auch andere Anschauungen ihm entsprechen. — Durch die Heranziehung dieses Gedankens lösen sich gewisse Schwierigkeiten, die lange Zeit einem Fortschritt der Kontraktionstheorien hinderlich im Wege standen. So entfällt vor allem der Widerspruch, den Fick[9]) gegen die damals von Engelmann[6]) aufgestellte Quellungshypothese glaubte erheben zu müssen. Ihm schien es mit den Energieverhältnissen unvereinbar, daß die Zusammenziehung unter Arbeitsleistung ohne gleichzeitige Verbrennungsvorgänge stattfinden sollte, und er betonte, daß bei der Quellung von Sehnen, Bändern u. dgl. allerdings Arbeit geleistet werde, aber nur einmal, da eben dann die Quellungsenergie verbraucht sei. Er übersah dabei die Möglichkeit, daß die Verbrennungsvorgänge gerade dazu dienen könnten, die Quellungsenergie immer wieder herzustellen*).

Noch ein anderer scheinbarer Widerspruch erledigt sich durch die gleiche Erweiterung unserer Vorstellungen. Eine ganze Reihe von Tatsachen hatte seit lange darauf hingewiesen, daß der Bildung von Milchsäure bei der Muskeltätigkeit eine hervorragende Rolle zukommt. Da als Muttersubstanz der Milchsäure jedenfalls in erster Linie zuckerähnliche Körper in Frage kommen, so konnte die Frage entstehen, ob etwa die chemischen Vorgänge, die der Muskeltätigkeit maßgebend zugrunde liegen, gar nicht in Verbrennungsprozessen zu suchen seien, sondern in Vorgängen, bei denen aus Zucker oder zuckerähnlichen Körpern Milchsäure gebildet wird, in gärungsartigen Prozessen. Diese Frage mußet jedoch im Hinblick auf die Energieverhältnisse unbedingt verneint werden. Denken wir uns die Zuckung in der eben erwähnten Weise zerlegt, so steht natürlich nichts der Annahme im Wege, daß die Zusammenziehung durch die Bildung von Milchsäure

*) Für eine historische Betrachtung ist dieser Sachverhalt um so eigenartiger, als Fick selbst wiederholt darauf hingewiesen hat, daß wir in dem Vorgang der Erschlaffung einen nicht minder wichtigen Teil der Muskeltätigkeit erblicken müssen als in der Zusammenziehung. Engelmann übrigens übersah jene Möglichkeit ganz ebenso wie Fick; und so war er damals auch nicht in der Lage, die von Fick gegen die Quellungshypothese erhobenen Bedenken zu beseitigen.

ausgelöst wird, auch wenn dieser Vorgang sehr wenig oder gar keine Energie liefert, und daß die energieliefernden Verbrennungen nicht im Stadium der Zusammenziehung ablaufen. Hiernach würde denn der Milchsäurebildung eine dominierende Bedeutung doch zukommen, ohne daß sich daraus im Hinblick auf die Energieverhältnisse Widersprüche ergeben*).

I. Der Muskel als chemodynamische Maschine.

Ich wende mich zu einer speziellen Besprechung der vorhin erwähnten Arbeiten und beginne hier mit derjenigen von Herzfeld und Klinger[15]), da die in ihr niedergelegten Anschauungen wenigstens unter den uns hier beschäftigenden Gesichtspunkten vorzugsweise einfach und durchsichtig sind. An der Theorie dieser Autoren ist für uns hier zweierlei von Bedeutung. Zunächst finden wir auch hier, wie ja überhaupt jetzt in großem Umfange, jene soeben erwähnte Annahme vertreten, daß der unmittelbare Anstoß für die Zuckung durch eine Entstehung von Milchsäure gegeben sei. Die genauere Art, wie die Milchsäure wirksam wird, darf hier außer Betracht bleiben. Für die hier zu betrachtenden Fragen ist es ohne Belang, ob die Milchsäure, wie Herzfeld und Klinger annehmen, „adsorbiert" wird oder ob sie Quellungsvorgänge einleitet. Nicht minder können wir es auf sich beruhen lassen, ob etwaige Quellungsvorgänge in einem Wasseraustausch zwischen isotroper und anistroper Substanz bestehen, wie Engelmann annahm, oder zwischen Fibrillen und Sarkoplasma [Mac Dougall[4])], oder zwischen kleinsten Gebilden der anisotropen Substanz und ihrer unmittelbaren Umgebung, wie zuletzt v. Fürth[11]) wahrscheinlich zu machen versucht hat. — Der andere hier hervorzuhebende Punkt ist der folgende. Nachdem durch das Auftreten der Milchsäure die Zusammenziehung des Muskels veranlaßt worden ist, beruht der Rückgang des Muskels in den erschlafften Zustand darauf, daß die adsorbierte Milchsäure verbrannt wird. Damit wird denn zugleich auch derjenige Zustand wieder hergestellt, bei dem eine Freimachung von Milchsäure eine neue Zusammenziehung in die Wege leiten kann. Hinsichtlich der Energieverhältnisse ist dabei folgendes zu beachten. Bei der hier angenommenenen Einrichtung des Muskels würde, wenn einerseits die Muttersubstanz der Milch-

*) Dies ist mit besonderem Nachdruck und gewiß mit Recht von Hill[16]) betont worden. Wenn aber Hill sich mit einer gewissen Schärfe gegen die Überlegungen wendet, die eine Zurückführung der Muskeltätigkeit auf gärungsartige Vorgänge für energetisch unmöglich erklärten, so scheint mir das kaum berechtigt. Denn was hier bestritten wurde, war immer nur die Anschauung, daß die Muskeltätigkeit in ihrer Gesamtheit sich in solchen Vorgängen erschöpfe. Über die Unzulässigkeit dieses Gedankens kann auch gegenwärtig keinerlei Zweifel bestehen.

säure, andererseits Sauerstoff zugeführt werden, in unbegrenzter Weise Arbeit geleistet werden können; die Energiequelle der Muskelarbeit liegt also, woran ja auch nicht zu zweifeln ist, in den Verbrennungen, und zwar hier in erster Linie jedenfalls in der Verbrennung der Milchsäure. Damit ist schon gegeben, daß diese Verbrennung, sowie sie im Muskel stattfindet, nicht so viel Wärme erzeugen kann, wie wenn sie unter gewöhnlichen Bedingungen, ohne gleichzeitige Arbeitsleistung, vor sich geht und die ganze Energie als Wärme zur Erscheinung kommt. Dies hat seinen Grund darin, daß die Milchsäure, nachdem sie die sichtbare Arbeitsleistung herbeigeführt hat, sich in einer Anordnung befindet, aus der heraus sie nur unter Überwindung gewisser, sie festhaltender Kräfte oxydiert werden kann. Dies wird denn auch von Herzfeld und Klinger mit Recht hervorgehoben. (A. a. O. S. 363.) Nehmen wir an, daß die Milchsäure die Zusammenziehung im Wege einer Quellung herbeigeführt, so ergeben sich analoge Folgerungen.

Die ganze Vorstellung ist, wie vorhin schon hervorgehoben, überaus einfach und dadurch ansprechend. Die Muskeltätigkeit zerfällt in zwei Phasen, deren Vorgänge hinsichtlich ihres Zusammenhanges, namentlich hinsichtlich ihrer energetischen Beziehungen, vollkommen verständlich sind.

Machen wir uns zunächst klar, daß die Theorie trotz einer gewissen äußerlichen Ähnlichkeit keineswegs den von Hill und Weizsäcker entwickelten Gedanken entspricht. Denn nach diesen Autoren soll ja ein wesentlicher Teil der Muskeltätigkeit, namentlich auch mindestens ein Teil der kraftliefernden Verbrennungen, im Erholungsstadium stattfinden, also in den Zwischenräumen der sichtbaren Tätigkeit, nicht aber in der Erschlaffungsphase der Muskelzuckung, wie es hier angenommen wird. Damit hängt denn aber auch zusammen, daß die Theorie sich in einen, wie mir scheint ganz unlösbaren Widerspruch mit den Tatsachen setzt. Wird die Erschlaffung des Muskels durch die Verbrennung der Milchsäure bedingt, so wird der Rückgang in den erschlafften Zustand ohne Sauerstoffverbrauch ausgeschlossen und damit eine anoxybiotische Muskeltätigkeit überhaupt unmöglich sein. Die Abweichung von der Zweimaschinentheorie im Sinne Weizsäckers macht sich hier ganz besonders bemerklich. An der von Hill entdeckten verzögerten Wärmebildung ist ja eine der bemerkenswertesten Tatsachen, daß sie an die Gegenwart von O gebunden ist; sie fehlt in der N.-Atmosphäre. Der O-Verbrauch erscheint hier erforderlich, um eine gewisse Menge von Zwischenenergie zu bilden. Ist aber diese vorhanden, so ist damit der Muskel zu einer gewissen Summe von Arbeitsleistung befähigt, die ihrerseits an einen O-Verbrauch nicht gebunden ist. In der Hillschen Betrachtung erscheint also gerade die anoxybiotische Muskeltätigkeit in glücklicher

Weise verständlich gemacht. Das Gegenteil ist der Fall, wenn wir mit Herzfeld und Klinger den O-Verbrauch in die Erschlaffungsphase legen und ihm die Bedeutung zuschreiben, die Erschlaffung des Muskels zu bewirken. Auch daran muß übrigens erinnert werden, daß im Muskel beträchtliche Mengen von Milchsäure sich anhäufen können, ohne daß er im zusammengezogenen Zustande beharrt. Unbedenklich kann man daher sagen: so einfach, wie es in dieser Arbeit angenommen wird, können die Dinge unmöglich liegen; das chemische Geschehen, namentlich die Rolle der Milchsäure, muß eine verwikkeltere sein*).

Versucht man nun diese Unzuträglichkeit zu beseitigen, so wird man naturgemäß auf Vorstellungen von der Art geführt, wie sie von Meyerhof entwickelt worden sind. Sie stimmen mit denen von Herzfeld und Klinger darin überein, daß die Tätigkeit des Muskels durch eine Bildung von Milchsäure eingeleitet wird. Dagegen wird der Vorgang der Erschlaffung anders aufgefaßt. Auch hier zwar muß natürlich angenommen werden, daß die Milchsäure von denjenigen Stellen oder aus derjenigen Anordnung, wo sie die Zusammenziehung bewirkt hat, wieder entfernt wird. Nach Meyerhof erfolgt dies aber nicht durch eine oxydative Zerstörung, sondern durch eine Ortsveränderung der Milchsäure, die von den „Verkürzungsorten" an die „Ermüdungsorte" gebracht wird. Hier erst erfolgt dann ihre Verbrennung. Der Gegensatz der Meyerhofschen Theorie gegenüber der von Herzfeld und Klinger läßt sich also mit einem Wort sehr scharf bezeichnen: In die Muskelzuckung ist noch eine weitere Phase eingeschoben; sie setzt sich, wie bei Herzfeld und Klinger aus **zwei**, so nunmehr aus **drei** sich aneinanderschließenden Vorgängen zusammen**).

*) Es ist daher auch nicht ganz verständlich, wie Herzfeld und Klinger eine Bestätigung ihrer Anschauungen darin finden wollen, „daß die Milchsäure in der Erholungsperiode restlos verbrennt, während aus den Arbeiten von Parnas hervorgeht, daß die hierbei gebildete Wärme nur wenig mehr als die Hälfte derjenigen ist, die sich als normale Oxydationswärme einer gleichen Milchsäuremenge ergeben würde". Denn diese Tatsache bezieht sich ja eben auf die Erholungs-, nicht auf die Erschlaffungs-Phase, bestätigt also die Anschauung von Meyerhof, nicht aber die von Herzfeld und Klinger.

**) Natürlich darf nicht vergessen werden, daß außer den hier ins Auge gefaßten Vorgängen sicherlich noch andere bei der Muskeltätigkeit beteiligt sind, so schon die Entstehung der Milchsäure, aber auch die Bildung ihrer Muttersubstanz aus Glykogen usw. Sagen wir also, daß Herzfeld und Klinger die Zuckung als einen zweiphasigen, M. als einen dreiphasigen Vorgang auffassen, so bezieht sich das nur auf einen gewissen engeren Kreis von Vorgängen. Doch darf der Sachverhalt wohl so dargestellt werden, um den Unterschied möglichst klar hervortreten zu lassen. Auch heben ja Herzfeld und Klinger selbst ganz mit Recht den Aneinanderschluß der zwei Vorgänge, Bildung und Verbrennung der Milchsäure als den eigentlichen Kernpunkt ihrer Auffassung hervor.

Bei dieser Vorstellung gewinnt natürlich derjenige Körper eine hervorragende Bedeutung, der, an den Ermüdungsorten vorhanden, die Milchsäure von den Verkürzungsorten an sich zieht. Um für ihn eine kurze Bezeichnung zu haben, was für die folgende Darstellung wünschenswert ist, möchte ich dafür die Bezeichnung der Z-Substanz benutzen*).

Meyerhof nimmt nun weiter an, daß jene Substanz, deren Affinität zur Milchsäure diese von den Verkürzungsorten zu sich herüberzieht, von vornherein an den Ermüdungsorten in einer gewissen Menge vorhanden ist. Ihre wirksame Menge aber wird in dem Maße vermindert, als sie Milchsäure angezogen und sich mit ihr verbunden hat, andererseits aber durch die Verbrennung der Milchsäure wieder hergestellt. So ist denn verständlich, daß der Muskel in erheblichem Betrage auch ohne Sauerstoffverbrauch arbeiten kann, daß aber die Ansammlung der Milchsäure eine Ermüdung, ihre Verbrennung eine Erholung bedeutet**).

Was die Energieverhältnisse anlangt, so wird auch in dieser Hinsicht die vorhin angestellte Betrachtung sich gewissermaßen verdoppeln. Die Verbindung der Milchsäure mit jener an den Ermüdungsorten vorhandenen Substanz wird die Kräfte zu überwinden haben, mit denen sie an den Verkürzungsorten gebunden ist; bei der Oxydation andererseits sind die Kräfte zu überwinden, mit denen sie an jenen erstgenannten Stellen (den Ermüdungsorten) gebunden ist. In beiden Fällen also wird zwar eine gewisse Menge von Wärme entstehen, aber weniger, als wenn die betreffenden Bindungen aus anderen Anordnungen und ohne die Überwindung solcher Gegenkräfte entstünden.

Von besonderem Interesse ist es nun, zu sehen, in welchem Verhältnis die Theorie Meyerhofs zu den Folgerungen steht, die Hill und Weizsäcker auf Grund der verzögerten Wärmebildung gezogen haben. Geht man diesen des Genaueren nach, so zeigt sich, daß die allgemeine Anschauung, zu der diese Untersucher gelangt sind, in zweierlei Weise verwirklicht sein kann. Zunächst ist daran zu denken (und das ist die durch Darstellung und Wortlaut wohl näher gelegte Auffassung), daß der Muskel in demjenigen Zustande, in dem er sich von Haus aus nach Maßgabe seiner Entstehung und Entwicklung befindet, noch nicht arbeitsfähig ist; er würde vielmehr erst dadurch arbeitsfähig

*) Die von Meyerhof Ermüdungsorte genannten Stellen könnten ebensowohl auch als Erholungsorte und vielleicht noch besser als Verbrennungsorte bezeichnet werden. Doch soll hier die von Meyerhof gewählte Benennung festgehalten werden.

**) Natürlich wird nicht anzunehmen sein, daß die Ermüdung allein in der Ansammlung der Milchsäure besteht, sondern es werden daran auch noch andere Veränderungen des Muskels, so jedenfalls schon die Verminderung des Glykogenbestandes, vielleicht auch noch manches weitere beteiligt sein.

werden, daß in ihm gewisse besondere, im weiteren Sinne schon seiner Tätigkeit zuzurechnende Vorgänge stattfinden. Das wären jene oxydativen Prozesse, vermittels deren die „Zwischenenergie" hergestellt wird. Bei dieser Auffassung kann man in der Bildung der Zwischenenergie zwar auch eine nach der Tätigkeit einsetzende Erholung erblicken; bezeichnender aber ist es eigentlich, sie eine für nachfolgende Tätigkeiten erforderliche Vorbereitung zu nennen.

Man kann sich jedoch die Sache auch so denken, daß der Muskel in jenem ursprünglichen Zustande bereits eine gewisse Menge solcher Zwischenenergie besitzt, demgemäß auch zu einer gewissen Summe von Arbeitsleistung von vornherein befähigt ist. Der mit der verzögerten Wärmebildung verknüpfte Vorgang würde dann diese von Haus aus vorhandene, aber durch die Tätigkeit mehr oder weniger verbrauchte Zwischenenergie wiederherstellen. Und hier erscheint dann der Ausdruck der Erholung als der allein angemessene. Diesem letzteren Rahmen fügt sich die Theorie Meyerhofs ohne weiteres ein. Die „Zwischenenergie" ist hier eben dadurch gegeben, daß in räumlicher Trennung von den Verkürzungsorten ein Körper vorhanden ist, der eine hohe Affinität zur Milchsäure besitzt, eben die Z-Substanz. Ob Hill und Weizsäcker sich den Vorgang in der ersteren oder der letzteren Weise gedacht haben oder ob sie beide in Betracht gezogen und absichtlich unterlassen haben, eine Entscheidung dazwischen zu treffen, darf hier dahingestellt bleiben. Halten wir als wesentlichen Punkt ihrer Entwicklungen nur den allgemeinen, beide Fälle umfassenden Gedanken fest, so werden wir sagen dürfen, daß die Meyerhofsche Theorie, indem sie dem letzteren Falle entspricht, eine spezialisierende Durchführung der Hillschen Vorstellung ist.

Wenn wir, wozu hier nun der Ort ist, auf die Betrachtungen Ficks zurückblicken und erwägen, in welchen Hinsichten und wie weit wir über sie hinausgelangt sind, so wird etwa folgendes zu sagen sein. Da Fick, wie erwähnt, davon als selbstverständlich ausging, daß die energieliefernden Verbrennungsprozesse während der Zusammenziehung ablaufen müßten, so führte ihn die Einsicht, daß der Muskel jedenfalls nicht als thermodynamische Maschine arbeitet, unmittelbar zu der Folgerung, daß die chemischen Affinitäten der Verbrennung „im Sinne der Zusammenziehung geordnet" sein müßten. Ihm selbst dürfte dabei am wenigsten entgangen sein, daß man sich zunächst keinerlei Bild davon zu machen vermag, wie dies verwirklicht sein sollte. Von diesem schwierigen, ja wie wir jetzt wohl sagen dürfen, hoffnungslosen Problem sind wir befreit. Nicht die chemischen Affinitäten der Verbrennung haben wir uns im Sinne der Zusammenziehung geordnet zu denken, sondern physikalisch-chemische Kräfte besonderer Art, wie etwa Quellungskräfte oder ähnliche. Die ganz allgemeine Frage, wie bei der

Muskeltätigkeit chemische Energie zur Erzeugung sichtbarer Bewegung und zur Leistung mechanischer Arbeit verwendet wird, ist hierdurch greifbarer gemacht und dadurch sicherlich auch ihrer Lösung näher gebracht. Aber man kann andererseits doch auch nicht behaupten, daß sie endgültig und in befriedigender Weise gelöst sei. Man sieht das vielleicht am deutlichsten, wenn man an gewisse Fälle denkt, in denen das analoge Problem wirklich ganz gelöst erscheint. Dahin gehört namentlich die Leistung elektrischer Arbeit durch chemische Kräfte (oder umgekehrt), Verhältnisse, die durch die Theorie der Elektrolyse und des galvanischen Elementes in der Tat vollkommen durchsichtig sind. Auch der Zusammenhang des osmotischen Druckes mit den chemischen Verhältnissen wird hierher zu rechnen sein. Bei der Quellung läßt sich der Zusammenhang der Wasserbewegung mit chemischen Bedingungen zwar leicht als Tatsache erweisen. Aber es ist, soweit ich sehe, bisher nicht gelungen, alle diese Zusammenhänge allgemeinen Gesetzen unterzuordnen. Das kommt schon darin zum Ausdruck, daß wir eine feste quantitative Beziehung zwischen Quellungskräften und chemischen Affinitäten bisher nicht anzugeben vermögen.

Wenn ferner ein Körper bei der Quellung nicht allein sein Volum, sondern zugleich auch seine Form ändert, so drückt sich ja darin ein in den verschiedenen Richtungen des Raumes ungleiches Verhalten aus. Finden wir dies also bei Gebilden, die sich auch in optischer Hinsicht als anisotrop erweisen, so können wir ein solches Verhalten im allgemeinen Sinne verständlich nennen. Aber es fehlt uns vorderhand doch noch durchaus an genaueren Vorstellungen über die dabei in Betracht kommenden Strukturen. Ähnliches gilt wohl in noch höherem Maße für die von Herzfeld und Klinger angenommenen Adsorptionen und die durch sie freigemachten „Nebenaffinitäten". Nur darauf können wir mit Recht hinweisen, daß der Schlüssel für diese Probleme in der kolloiden Natur der betr. Gebilde gegeben sein wird. Ordnen sich die Atome nach Maßgabe chemischer Affinitäten zu Gruppen, die über die Größe der gewöhnlichen Moleküle weit hinausgehen, so werden wir es verständlich finden, daß dabei auch Kräfte entstehen, die über molekulare Abmessungen hinausgehen und sichtbare Bewegungen herbeizuführen geeignet sind. Auch hier kann man sagen, was ja in allgemeinerem Sinne zutrifft, daß durch die kolloiden Bildungen die Grenze zwischen molekularen und sichtbaren Abmessungen, zwischen chemischem und physikalischem Geschehen, überbrückt sind.

Ähnlich liegen die Dinge auch für den zweiten Punkt, der an den modernen Theorien als allgemeines Merkmal hervorzuheben ist. Mit der Zerlegung der Muskeltätigkeit in eine Mehrzahl sich aneinanderschließender Vorgänge ist ohne weiteres gegeben, daß ein Teil dieser

Vorgänge durch gewisse chemische Affinitäten bedingt ist, zugleich aber andere chemische Kräfte ihm entgegenwirken und überwunden werden, wie dies oben ja im einzelnen schon im Hinblick auf die energetischen Verhältnisse hervorgehoben wurde. Diese ganze Vorstellung fällt durchaus in den Rahmen des uns Gewohnten und schließt insofern ein besonderes Problem nicht in sich. Es gehört zu unseren geläufigsten chemischen Vorstellungen, daß z. B., wenn wir eine organische Substanz verbrennen, dabei die chemischen Affinitäten, durch die ihre Atome zunächst zusammengehalten sind, gesprengt werden müssen, und daß demgemäß auch die Wärmetönung von derjenigen verschieden ist, die wir bei Verbrennung ihrer unverbundenen Elemente erhalten. Auf der anderen Seite versteht sich, daß wir von einem abschließenden Verständnis noch nicht reden können, solange uns jene gegeneinandergeordneten chemischen Vorgänge nicht im einzelnen bekannt sind. Die fühlbarste Lücke in dieser Hinsicht ist wohl die, daß wir uns von der Z-Substanz, jenem Körper, der nach der Annahme Meyerhofs die Milchsäure von den Verkürzungs- zu den Ermüdungsorten hinüberziehen soll, und von der Natur der dabei entstehenden Verbindung kein Bild zu machen vermögen. — Noch anders stellen sich die Dinge dar, sobald wir mit Meyerhof annehmen, daß bei der Erholung nicht schlechtweg eine Verbrennung der ganzen an die Z-Substanz gebundenen Milchsäure stattfindet, sondern daß unter Verbrennung eines gewissen Teiles (etwa $^1/_3$) der Rest zu Glykogen regeneriert und wieder an die Verkürzungsorte gebracht wird. Dabei ist zu beachten, daß auch dieser Rest aus seiner Verbindung mit der Z-Substanz gelöst werden muß, was eine entsprechende Energie-Aufwendung voraussetzt. Ist diese Energiequelle in der Verbrennung jenes einen Drittels zu suchen, so haben wir damit einen Vorgang, bei dem chemische Veränderungen in gewissen Körpern hervorgerufen werden unter Aufwendung derjenigen Energie, die durch gleichzeitige Vorgänge in anderen Körpern verfügbar wird. Dies setzt eine Verkoppelung voraus, von deren Natur wir uns vorderhand keine rechte Vorstellung bilden können, und für die es auch wohl nicht leicht sein dürfte, in der unbelebten Natur Analogien zu finden. — Auf eine andere Lücke unserer Kenntnisse gerade in bezug auf diesen Punkt, die einander entgegengeordneten chemischen Kräfte, wird sogleich in anderem Zusammenhange noch zurückzukommen sein.

Nach all dem könnte eine pessimistisch gestimmte Betrachtung wohl zu dem Ergebnis kommen, daß die Probleme der Muskeltätigkeit nicht sowohl gelöst, als von der Phase der Zusammenziehung in die der Erschlaffung und der Erholung hinübergeschoben sind. Immerhin, wenn die Anschauungen, die sich herausgebildet haben, auch nur in ihren Grundzügen zutreffend sind, so dürfen wir den Gewinn nicht

unterschätzen, den es bedeutet, in die Gliederung der Vorgänge, den Aneinanderschluß ihrer Teile, einen Einblick gewonnen zu haben. Und sind uns die dabei wirksamen Kräfte noch nicht vollkommen durchsichtig, so ist es doch von Wert, mit unserer Fragestellung auf den richtigen Weg gekommen zu sein.

In der Tat erscheint mir als die wertvollste Errungenschaft die allgemeine Anschauung über die Gliederung der Zuckung und den energetischen Zusammenhang der Teilvorgänge, wie sie namentlich in der Arbeit Meyerhofs in voller Klarheit herauskristallisiert erscheint*).

Sie besteht, um das Wesentliche nochmals kurz zusammenzufassen, im folgenden: 1. Zusammenziehung. Die sichtbare mechanische Arbeit wird durch physikalisch-chemische Kräfte besonderer Art geleistet, somit durch Verbrauch einer Energieform, die etwa, wenn auch nur beispielsweise, als Quellungsenergie bezeichnet werden darf. Diese Quellungsenergie ist der Natur der Sache nach immer nur in dem für eine maximale Zusammenziehung erforderlichen Maße vorhanden, und ist somit verbraucht, wenn diese eingetreten ist. 2. Erschlaffung. Die Zurückführung des Muskels in den erschlafften Zustand bedeutet eine Wiederherstellung der Quellungsenergie. Sie erfolgt durch Kräfte, die, wiederum beispielsweise, als die Affinität der Z-Substanz zur Milchsäure bezeichnet werden können, und auf Kosten einer als Zwischenenergie zu bezeichnenden Energieform. Diese Zwischenenergie ist in einem Betrage vorhanden, der genügt, um für eine große Reihe von Zuckungen die Erschlaffung herbeizuführen und die Quellungsenergie wiederherzustellen. 3. Erholung. Die Wiederherstellung der verbrauchten Zwischenenergie endlich erfolgt im Erholungsstadium durch Verbrennungsprozesse.

II. Der ökonomische Quotient.

Die zweite Frage von weittragender physiologischer Bedeutung, über deren Stand ich hier in ähnlichem Sinne einige Bemerkungen machen möchte, ist die nach dem ökonomischen Quotienten der Muskeltätigkeit. Haben wir, wie die Beobachtungen Hills lehren, zwei Arten der Wärmeentwicklung zu unterscheiden, die initiale und die verzögerte, so ist zunächst zu erwägen, ob für seine Ermittlung die geleistete Arbeit mit der gesamten entwickelten Wärme, der initialen plus der verzögerten, oder etwa nur mit der ersteren in Vergleich

*) Damit soll selbstverständlich Wert und Bedeutung aller derjenigen Untersuchungen, die sich eine speziellere Aufklärung der Tätigkeitsvorgänge des Muskels zum Ziel gesteckt haben, weder verkannt noch herabgesetzt werden. Ich wünschte hier nur herauszuheben, was gerade von dem hier eingenommenen Standpunkt aus als vorzugsweise bedeutsam erscheint.

zu bringen ist. Ohne weiteres leuchtet ein, daß die erstere Betrachtung geboten ist. Denn wenn wir den ökonomischen Quotienten im letzteren Sinne nehmen wollten, so würde dieser Begriff, wenn auch nicht ganz wertlos werden, so doch jedenfalls derjenigen Bedeutung ermangeln, auf der sein großes biologisches Interesse beruht. Man sieht das am einfachsten, wenn man z. B. an die Möglichkeit denkt, daß durch einen vorbereitenden Vorgang eine mechanische „Zwischenenergie" geschaffen würde. Es könnte dann durch Auslösung derselben die Zuckung ausgeführt und Arbeit geleistet werden, ohne daß dabei überhaupt Wärme gebildet, ja auch ohne daß chemische Spannkräfte dabei verbraucht würden. Man wird jedoch nicht daran denken, in diesem Falle von einem ökonomischen Quotienten $= 1$ oder $= \infty$ zu sprechen. Wir wünschen durch ihn anzugeben, in welchem Verhältnis der Muskel diejenige Energie, die ihm dauernd und unbegrenzt zugeführt werden kann, zur mechanischen Arbeitsleistung zu verwerten vermag; er bezieht sich also auf die Gesamtheit aller hierin eingehenden Vorgänge, nicht auf irgendeinen Teilprozeß. — Für diese Aufgabe ist nun, wie mir scheint, die Lage insofern verschoben worden, als dasjenige Verfahren, das hier vormals mit in erster Linie herangezogen wurde, die thermoelektrische Beobachtung der Muskelerwärmung, nunmehr von sehr problematischem Wert, ja eigentlich wohl überhaupt ungeeignet erscheint. Wenn im Muskel Wärme in einem Bruchteil einer Sekunde erzeugt wird, so können wir freilich ohne nennenswerten Fehler den kalorischen Wert aus der Temperatursteigerung der Muskelmasse entnehmen. Dagegen scheint es mir ganz unmöglich, den kalorischen Wert einer „verzögerten Wärmebildung" auf diesem Wege auch nur mit annähernder Sicherheit zu ermitteln. Hill hat freilich den Versuch gemacht, hier wenigstens schätzungsweise zu bestimmten Werten zu gelangen. Mir scheint jedoch, daß diese Schätzung zu erheblichen Bedenken Anlaß gibt. Die verzögerte Wärmebildung vollzieht sich ja sehr langsam. Hill verfolgt sie über 5 Minuten. Es versteht sich indessen, daß sehr geringe Grade der verzögerten Wärmebildung sich bei dem angewandten Verfahren der Beobachtung entziehen. Nehmen wir an (was jedenfalls nicht auszuschließen ist), daß sie sich in geringem Grade noch über viel längere Zeiten erstreckt, so könnten sich vielleicht beträchtlich höhere Werte für sie herausstellen. — Dazu kommt noch etwas Weiteres. Die Berechnung des ökonomischen Quotienten unter Einbeziehung der verzögerten Wärmebildung ist ja nur unter der Voraussetzung zulässig, daß nach deren Abschluß, also nach der „Erholung", deren Begleiterscheinung sie ist, der Muskel sich genau in demselben Zustand befindet wie vor der betr. Zuckung. Je nach den besonderen Vorstellungen, von denen man ausgeht, würde dies bedeuten, daß

wieder genau die nämliche Menge an Zwischenenergie vorhanden ist, daß an den Ermüdungsorten sich wieder genau die gleiche Menge von Milchsäure befindet usw. Daß das der Fall ist, kann auch nicht als selbstverständlich behauptet werden. — Endlich ist hier noch anzuführen, daß Hill die mechanische Arbeit des Muskels nicht direkt beobachtet, sondern (bei isometrischem Verfahren) aus den bei verschiedenen Längen zu erhaltenden Spannungen berechnet hat. Es wird an späterer Stelle noch darauf einzugehen sein, daß sich gegen diese Berechnung starke Bedenken geltend machen lassen. — Nach all dem dürfen wir es wohl kaum als erwiesen ansehen, daß der ökonomische Quotient die hohen Werte bis zu 0,5, die Hill berechnet, wirklich erreichen kann*).

Bei dieser Sachlage gewinnen diejenigen Ermittlungen des ökonomischen Quotienten eine erhöhte Bedeutung, die auf ganz anderer Grundlage, nämlich auf Beobachtungen am Gesamtorganismus, beruhen. Die wichtigen Untersuchungen von Zuntz[27]) haben gezeigt, daß innerhalb gewisser Grenzen für jedes Kilogramm-Meter geleisteter Arbeit ein Mehrverbrauch von etwa 1,5 ccm Sauerstoff stattfindet, ein Verhältnis, aus dem sich durch einfache Berechnungen ein ökonomischer Quotient von etwa $^1/_3$ bis $^1/_4$ ergibt. Von besonderem Interesse ist dabei, daß dieser Wert in annähernder Übereinstimmung für Mensch, Hund und Pferd gefunden wurden. Meines Erachtens sind diese Werte zur Zeit die verhältnismäßig sicherste Grundlage dessen, was wir über den ökonomischen Quotienten wissen. — Der hier erhaltene Wert von 25—33% ist nun insofern auffallend, als er weit hinter demjenigen zurückbleibt, der auf freilich rein theoretischer, aber wohl einwandfreier Grundlage als möglicher Höchstwert berechnet worden ist. Baron und Polanyi[1]) finden auf Grund des Nernstschen Wärmetheorems einen Nutzwert von gegen 100%. Verhalten sich die Dinge so, so würde hier jene höchste Vollkommenheit, die wir von den Einrichtungen der belebten Natur zu erwarten gewohnt sind, in auffälliger und einer besonderen Erklärung bedürftiger Weise fehlen**). Eine solche muß um so mehr gefordert werden,

*) Ebensowenig werden wir die älteren Befunde Metzners (20a) als beweisend betrachten dürfen, bei denen die verzögerte Wärmebildung noch nicht bekannt war und außer Berechnung blieb.

**) Man darf hiergegen nicht einwenden, daß es nicht berechtigt sei, den Muskel unter den gleichen Gesichtspunkten zu betrachten wie etwa eine Dampfmaschine, da er nicht allein zur Arbeitsleistung, sondern auch zur Wärmeerzeugung bestimmt sei. Denn wenn dies auch im allgemeinen zutrifft, so fehlt es doch nicht an Umständen, unter denen es für den Organismus von höchstem Wert wäre, seine Muskelarbeit mit so wenig Wärmeerzeugung als nur irgend möglich leisten zu können. Das ist z. B. der Fall, wenn in sehr warmer Umgebung die Gefahr einer Übersteigerung der Körpertemperatur droht. Es ist bekannt, wie sehr diese

als es sich nicht um ein schwankendes und unregelmäßiges Zurückbleiben hinter dem theoretischen Höchstwert handelt, sondern um die Einstellung auf einen annähernd bestimmten Wert, dem also die Bedeutung irgendeiner festen Grenze zuzukommen scheint.

Diese Erklärung darf nun, wie mir scheint, wenigstens teilweise darin gefunden werden, daß bei der Tätigkeit des Muskels verschiedene chemische Vorgänge in der vorhin dargelegten Weise gegeneinandergeordnet sind. Aus allgemeinen Gründen ergibt sich ja, daß der theoretisch denkbar höchste Arbeitserfolg nur dann erzielt werden kann, wenn die sämtlichen dabei sich abspielenden Vorgänge in umkehrbarer Weise verlaufen. Wenn nun ein chemischer Vorgang im Sinne gewisser Affinitäten und entgegengesetzt anderen stattfindet, die letzteren also durch die ersteren überwunden werden, so ist er dann und nur dann ein umkehrbarer, wenn die entgegengesetzten Affinitäten nur unendlich wenig voneinander verschieden sind. Eben dieses Verhältnis wird nun ohne Zweifel bei der Muskeltätigkeit nach Maßgabe der sonstigen durch die physiologischen Zwecke gestellten Forderungen ausgeschlossen sein. Denn diese gehen ja vor allem auch dahin, daß die betr. Vorgänge mit einer beträchtlichen Geschwindigkeit ablaufen. Die chemische Kraft, mit der die Milchsäure von den Verkürzungsorten nach den Ermüdungsorten gezogen wird, muß die dabei zu überwindende, die sie an den ersteren Stellen festhält, jedenfalls um ein Beträchtliches übersteigen. Ebenso wird die Affinität zwischen O und Milchsäure wiederum diejenige, mit der die letztere an den Ermüdungsorten festgehalten wird, nicht um unendlich wenig, sondern erheblich übertreffen müssen. Dabei ist weiter zu beachten, daß, wenn diese chemischen Vorgänge qualitativ fixiert und demgemäß die dabei ins Spiel kommenden Affinitäten fest gegeben sind, damit auch dem ökonomischen Quotienten eine ganz bestimmte, nicht überschreitbare Grenze gesteckt ist.

Natürlich soll nicht gesagt sein, daß diese Verhältnisse allein für den ökonomischen Quotienten maßgebend seien. Wie mir scheint, verdient in dieser Hinsicht namentlich noch der folgende Punkt Beachtung. Der Vorgang einer Quellung bedingt ja zunächst die Vermehrung eines Volumens. Wir haben daher in erster Linie zu erwarten, daß die dabei theoretisch mögliche Menge geordneter Energie in dieser Form, als eine durch Volumzunahme bedingte mechanische Arbeit, erhalten werden kann. Auch für den Muskel muß die Quellungstheorie annehmen, daß bei der Zusammenziehung das Volumen gewisser Teile sich vermehrt,

---

Gefahr durch angestrengte Muskeltätigkeit gesteigert wird. Unter diesen Umständen zeigt sich deutlich, daß entgegen der Forderung der Zweckmäßigkeit die Muskelarbeit nicht anders als mit sehr beträchtlichen Wärmeentwicklungen aufrechterhalten werden kann.

während andere eine Volumverminderung erleiden. Nun können wir wohl verstehen, daß bei Gebilden, die sich nicht in allen Richtungen gleich verhalten, die also anisotrop sind, die Volumvermehrung mit einer Änderung der Form festverknüpft ist. Eben hierin liegt ja das große Interesse der Tatsache, daß es, wie Engelmann sagte, keine biologische Contractilität ohne Doppelbrechung gibt. Auch können wir uns, wenn wir nur die Energieverhältnisse in Betracht ziehen, wohl denken, daß die Energie der Volumänderung restlos in eine solche der Formänderung, des Zuges, umgewandelt wird. Aber es ist eine berechtigte Frage, ob das tatsächlich geschehen kann. Und es könnte vielleicht auch gerade in diesen Verhältnissen ein Grund dafür liegen, daß der ökonomische Quotient hinter dem theoretisch zu errechnenden Wert zurückbleibt und seiner Erhöhung eine feste Grenze gezogen ist.

III. Der zeitliche Verlauf der Zuckung und seine Abhängigkeit von mechanischen Bedingungen.

Wie eingangs erwähnt, haben ältere Untersuchungen so manche Tatsache ergeben, die wir wohl Anlaß haben, etwas vollständiger als bisher geschehen, mit den Theorien der Muskeltätigkeit in Verbindung zu bringen. Es ist dabei vor allem an diejenigen Ermittlungen zu denken, die sich auf den zeitlichen Verlauf der Zuckung und ihre Abhängigkeit von mechanischen Bedingungen erstrecken. Da jede Theorie den Aneinanderschluß mehrerer verschiedener Vorgänge in der Zukkung annehmen muß, so ist damit auch für die fundamentale Tatsache, daß die Zuckung überhaupt auf einen bestimmten zeitlichen Verlauf eingestellt ist, die wichtigste Grundlage gegeben. Bei jeder Auffassung leuchtet ferner ein, daß die Bewegungen der Bestandteile des Muskels, die in der Verkürzung zur Erscheinung kommen, von welcher Art sie auch sein mögen, eine gewisse endliche Zeit in Anspruch nehmen. Man kann daher auch die endliche Dauer des Verkürzungsvorganges, wenn man von ihren genaueren quantitativen Werten absieht, wohl als eine selbstverständliche, einer besonderen Erklärung nicht bedürftige Tatsache gelten lassen. Im Anschluß hieran hat aber schon Helmholtz[14]) auf die fundamentale Bedeutung der Frage hingewiesen, ob nach der Reizung die jene Bewegungen hervorrufenden Kräfte sogleich in vollem Umfang vorhanden sind, oder ob auch diese sich erst in gleichen oder ähnlichen Zeiträumen entwickeln. Um diese Frage zu entscheiden, beobachtete er die Zuckungen nach dem sog. Überlastungsverfahren und stellte fest, daß in dem an der Verkürzung verhinderten Muskel auch die Spannungen nicht momentan in voller Stärke einsetzen, sondern sich erst allmählich in einem der Verkürzung jedenfalls ähnlichen Verlauf entwickeln. Die späteren Untersuchungen haben dies bestätigt; sie haben gezeigt, daß der zeitliche Ver-

lauf einer Spannungs- oder isometrischen Zuckung mit dem der Verkürzungs- oder isotonischen zwar nicht genau parallel geht, aber ihr doch ähnlich ist und hinsichtlich der Größenordnung mit ihr übereinstimmt. Versucht man diese Tatsache mit den Theorien der Muskeltätigkeit in Zusammenhang zu bringen, so erheben sich sogleich Fragen, die, wie mir scheint, bisher die Aufmerksamkeit nicht gefunden haben, die sie wohl verdienen. Ist der Anstoß zur Zuckung in einer Bildung von Milchsäure zu suchen, so können wir uns vielleicht denken, daß diese Bildung trotz des ihr zugeschriebenen „explosiven" Charakters über eine gewisse, etwa dem Anstieg der isometrischen Zuckung gleichzusetzende Zeit ausgedehnt ist. Ohne Zweifel kann aber diese Vorstellung auch Bedenken begegnen. Und man wird vielleicht eher geneigt sein anzunehmen, daß die Bildung der Milchsäure in einer für diese Verhältnisse zu vernachlässigenden Zeit „momentan" erfolgt, daß sie aber zunächst noch nicht genügt, um die bemerkbare mechanische Änderung des Muskels, den Spannungszuwachs, hervorzurufen, daß hierzu vielmehr erst ein weiterer Vorgang erforderlich ist, der sich an die Entstehung der Milchsäure anschließt und seinerseits eine merkbare Zeit erfordert. Namentlich wenn man sich auf den Boden der Quellungshypothese stellt, ist die Vorstellung sehr naheliegend, daß der mit der Entstehung der Milchsäure gegebene Zustand sich nicht unmittelbar als Spannung bemerkbar macht, daß diese vielmehr erst in dem Maße eintritt, als eine Quellung tatsächlich stattgefunden hat, also z. B. (im Sinne Fürths) die anisotropen Gebilde Wasser aus ihrer Umgebung aufgenommen haben. Es liegt jedoch nicht in meiner Absicht, diese Frage des Genaueren zu verfolgen; ich wollte sie nur der Aufmerksamkeit der Theoretiker empfehlen und eine Äußerung in bezug auf diesen doch recht wichtigen Punkt anregen.

Was die Abhängigkeit der Zuckung von den mechanischen Bedingungen angeht, unter denen wir sie ablaufen lassen, so glaube ich, daß eine ganze Anzahl hierhergehöriger Tatsachen durch die modernen Theorien verständlich gemacht werden und wiederum sie zu stützen und zu vervollständigen geeignet sind. Man kann sogar sagen, daß gewisse, sehr allgemeine Anschauungen, die sich schon vormals aus den Tatsachen entnehmen ließen, sich in den modernen Theorien in speziellerer Durchführung wiederfinden. — Wir wissen seit einigen Jahrzehnten, daß zwischen dem Verlauf der Zuckung und den mechanischen Einwirkungen, die auf den Muskel ausgeübt werden, ein enger und mannigfaltiger Zusammenhang besteht. Um die Bedeutung dieser Tatsachen richtig zu würdigen, ist es nicht überflüssig daran zu erinnern, daß bis kurz vor dem Einsetzen dieser Untersuchungen ein solcher Zusammenhang grundsätzlich verneint wurde. Eine auf Ed. Weber

zurückgehende, aber auch noch in den älteren Arbeiten Ficks zugrunde gelegte Anschauung ging dahin, daß infolge eines Reizes stets ein streng festgelegter Verband von Vorgängen sich im Muskel abspiele und daß die durch mechanische Bedingungen (großen oder geringen, konstanten oder wechselnden Zug) zu erhaltenden Veränderungen nichts anderes bedeuten, als elastische Deformationen. Selbst die Tatsache, daß die isometrische Zuckung ihren Gipfel regelmäßig früher als die isotonische erreicht, suchte Fick zuerst noch[7]) mit dieser Auffassung in Einklang zu bringen. Eine systematische und ausgedehntere Variierung der mechanischen Bedingungen führte mich schon bei meinen ersten Versuchen über die Muskeltätigkeit[17]) zu der Einsicht, daß die Dinge sich nicht so verhalten, daß es unangängig ist, Tätigkeits- und elastische Veränderungen streng zu trennen. Ich gelangte so zu der Aufstellung, daß eben diejenigen Veränderungen, in denen die Tätigkeit besteht, durch die der Verkürzung entgegenwirkenden äußeren Kräfte kleineren oder größeren Teils verhindert werden, und daß man daher von einer „Elastizität des tätigen Muskels" als einer einheitlichen, der Elastizität unbelebter Gebilde vergleichbaren physikalischen Eigenschaft nicht reden kann.

Es würde zu weit führen, auf die zahlreichen Tatsachen, aus denen diese Anschauung sich entnehmen ließ, hier in extenso einzugehen. Indem ich im übrigen auf die erwähnten älteren Arbeiten verweise, beschränke ich mich hier darauf, eine besonders einfache Gruppe hierhergehöriger Erscheinungen kurz zu berühren, die sog. Unterstützungszuckungen. Man läßt den Muskel eine maximale Zuckung ausführen mit einem Gewicht p, das zunächst vor der Zuckung frei an ihm hängt. Er erreicht dabei einen bestimmten Verkürzungsgrad, das Gewicht wird bis zu einer bestimmten Höhe gehoben. Stellt man nunmehr durch eine passende Unterstützungsvorrichtung das Gewicht von vornherein auf diese Höhe ein und reizt nunmehr den Muskel, so vermag er es von der Unterstützung ab- und auf eine beträchtlich größere Höhe zu heben, erreicht also einen weit höheren Verkürzungsgrad. Erhebt man das Gewicht wiederum durch die Unterstützung auf die nunmehr erreichte Höhe und reizt dann, so wird das Gewicht wiederum höher gehoben, also ein noch höherer Grad der Verkürzung erreicht. So kann man eine ganze Anzahl von Malen nacheinander fortfahren. Der Zustand, den der Muskel als höchsten Verkürzungsgrad (und zwar immer bei derselben Spannung) erreicht, ist also in hohem Grade abhängig von den der Verkürzung entgegenwirkenden Kräften. Je größer diese schon vom Beginn der Zuckung an sind, m. a. W., je mehr Arbeit der Muskel beim Anstieg der Zuckung leistet, um so geringer sind die Kontraktionsgrade, die er erreicht.

Die erwähnte allgemeine Folgerung nun, die sich damals aus dieser und anderen ähnlichen Tatsachen ziehen ließ, bedeutet ja im Grunde gar nichts anderes, als was uns jetzt in der Form geläufig ist, daß der Muskel als chemodynamische Maschine aufgefaßt wird, daß chemische oder physikalisch-chemische Kräfte (wie etwa die der Quellung) im Sinne der Formveränderung geordnet sind. Denn sobald dies der Fall ist, wirken auch die der Formveränderung entgegengerichteten Kräfte jenen physikalisch-chemischen Kräften direkt entgegen und werden also den Vorgang, den diese herbeiführen, in irgendeinem Betrage verhindern. Wenn wir uns z. B. auf den Boden der Quellungshypothese stellen, so wird anzunehmen sein, daß, wie der Wassereintritt in gewisse Gebilde die Formveränderung bedingt, so auch die Menge des in jene Gebilde eintretenden Wassers von den der Verkürzung entgegenwirkenden Kräften abhängt.

Es gibt noch eine ganze Anzahl anderer Tatsachen dieses Gebietes, die gleichfalls im Hinblick auf die Theorien der Muskeltätigkeit, wenn auch wieder unter anderen Gesichtspunkten, von Interesse sind. Von diesen mögen hier die sog. Gipfelzeiten erwähnt werden, d. h. die Zeiten, die vom Beginn der Reizung vergehen, bis der Muskel das Höchstmaß des tätigen Zustandes erreicht hat. Unbedingt muß ja angenommen werden, daß bei der Erschlaffung nicht etwa ein die Tätigkeit bedingender Vorgang einfach aufhört, sondern daß der veränderte Zustand (sei es der Verkürzung, sei es der Spannung) durch einen bestimmten Vorgang wieder beseitigt oder rückgängig gemacht wird. Es ist dies von Fick immer mit besonderem Nachdruck betont worden und alle Theorien der Muskeltätigkeit tragen diesem Postulat Rechnung. Man kann in diesem Sinne etwa mit Eckstein[5]) von distrahierenden, im Gegensatz zu den kontrahierenden, Vorgängen sprechen. Geht man hiervon aus, so wird weiter mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen sein, daß jene distrahierenden Vorgänge nicht etwa erst in dem Augenblick einsetzen, wo der Zuckungsgipfel erreicht ist, sondern schon vorher. Danach würde denn der Gipfel denjenigen Punkt bedeuten, in dem die Vorgänge der einen und der anderen Art sich gerade das Gleichgewicht halten. So würde etwa anzunehmen sein, daß in irgendwelchen Gebilden das Eindringen der Milchsäure von einer Stelle und ihr Fortgehen nach einer anderen Stelle sich gerade im Gleichgewicht halten, während vor dem Zuckungsgipfel das erstere, nach dem Gipfel das zweite überwiegt.

Die Beobachtungen haben nun gelehrt, daß die Zeiten, die vom Augenblick des Reizes bis zur Erreichung des Gipfels vergehen, für einen bestimmten Muskel keineswegs konstant sind, sondern von den Bedingungen der Zuckung in weitgehender Weise abhängen. Die be-

merkenswerteste hierhergehörige Tatsache ist die, daß der Gipfel um so früher erreicht wird, je höher der erreichte Tätigkeitsgrad ist[18]). Dies läßt sich schon erkennen, wenn wir in der vorhin erwähnten Weise die Kontraktionshöhen durch anfängliche Unterstützung des Gewichtes vermehren; die Zuckungen mit unterstütztem Gewicht haben kürzere Gipfelzeiten als die mit frei am Muskel hängender Belastung. In sehr viel stärkerem Maße aber läßt sich das gleiche bei der Summation von Zuckungen bemerken, und wir kommen damit auf eine Tatsache, die auch in anderer Richtung von Bedeutung ist. Ein Muskel möge bei einmaliger Reizung den Zuckungsgipfel nach 50 σ erreichen. Was geschieht nun, wenn wir zahlreiche Reize in einem zeitlichen Zwischenraum von 50 σ oder einem noch kleineren einwirken lassen? Wäre jeder Reiz befähigt, für eine ganz bestimmte Zeit eine Verkürzung des Muskels herbeizuführen, so müßte man erwarten, daß der Muskel nun gar keine Wiederverlängerung mehr zeigen kann; es müßte also ein absolut vollkommener Tetanus eintreten. Das ist aber keineswegs der Fall. Man sieht vielmehr auch bei solchen oder auch noch schnelleren Reizfolgen regelmäßige Oscillationen. Hier erzielt nun jeder Reizanstoß einen weit kürzeren Anstieg. Wie bekannt, gilt dies, soweit wir wissen, unbegrenzt; d. h. wir haben Anlaß anzunehmen, daß es einen absolut vollkommenen Tetanus überhaupt nicht gibt. Diese Tatsache beruht eben darauf, daß in dem Maße als der Zusammenziehungsgrad des Muskels höher geworden ist, auch die durch jeden Reiz eingeleitete Längenverminderung von immer kürzerer Dauer und immer schneller durch die Wiederverlängerung abgelöst wird.

Die allgemeine Regel nun, zu der wir hier gelangen, daß die distrahierenden Vorgänge um so lebhafter ablaufen, je höher der Kontraktionsgrad ist, läßt sich auf dem Boden bestimmter theoretischer Vorstellung auch leicht greifbarer gestalten und damit zugleich allgemeinen wohlbekannten Gesetzmäßigkeiten annähern. So erscheint leicht verständlich, daß die Überführung der Milchsäure von den Verkürzungsorten nach den Ermüdungsorten um so lebhafter stattfindet, je mehr von ihr an den ersteren Stellen vorhanden ist.

Es ist hier nun auch der Ort, auf die Art und Weise einzugehen, in der Hill die vom Muskel bei einer Zuckung zu leistende Arbeit berechnet. Die Bedenken, die sich, wie vorhin berührt, gegen diese Berechnung erheben, beruhen gerade darauf, daß die soeben besprochenen Verhältnisse der Zuckungsmechanik nicht berücksichtigt werden. Hill geht von der folgenden Überlegung aus. Haben wir z. B. einen gespannten Gummifaden, so müssen wir, um das Maximum von Arbeit zu erhalten, das er leisten kann, die Belastung ganz allmählich vermindern. Wir erhalten dann für jede unendlich kleine Verminderung

der Last auch eine unendlich kleine Verkürzung. Die vom Gummifaden zu leistende Arbeit würde dann in bekannter Weise in einem Diagramm darzustellen sein, das die jeweilige Länge als Funktion der Spannung zeigt. Wird dagegen die Spannung plötzlich stark vermindert, so wird die Arbeit, die der Faden hergeben könnte, tatsächlich nicht geleistet; die Teile des Fadens erhalten unter diesen Umständen Beschleunigungen, sie werden in innere Bewegung versetzt und die verlorengegangene Spannungsenergie wird durch die innere Reibung in Wärme verwandelt. Um den Höchstbetrag von Arbeit zu erhalten, müssen wir so verfahren, daß die Länge des Fadens in jedem Augenblick eine „Gleichgewichtslänge" ist. Ebenso müßte man nun, wie Hill meint, den Muskel bei einer zuerst hohen, dann allmählich in bestimmter Weise nachlassenden Spannung beobachten, was bei der Schnelligkeit des Zuckungsverlaufes nicht ausgeführt werden kann. Diese Überlegung setzt stillschweigend voraus, daß im Beginn der Zuckung sofort das Höchstmaß von Spannung vorhanden sei. Aber das ist ja, wie wir aus den Untersuchungen von Helmholtz und Fick wissen, keineswegs der Fall. Auch die Spannungen entwickeln sich in einer endlichen Zeit. Lassen wir daher den Muskel seine Zuckung isotonisch ausführen, so sind jene Bedingungen für die Energievergeudung, wie beim plötzlich entlasteten Gummifaden, gar nicht gegeben. Vielmehr ist, wenigstens mit größter Annäherung, nicht nur (was der Name zunächst bedeutet) die Spannung während der ganzen Zuckung konstant, sondern sie ist auch während der ganzen Zuckung dem auf ihn ausgeübten Zuge gleich; die jeweiligen Längen sind, wenigstens mit größter Annäherung, durchweg Gleichgewichtslängen. Der Fall höchster Arbeitsleistung ist also keineswegs, wie Hill meint, ein idealer, der am Muskel nicht verwirklicht werden kann, sondern er ist bei gutem isotonischem Verfahren mindestens mit sehr großer Annäherung hergestellt.

Hill hat nun, um zu der Arbeitsleistung unter idealen Bedingungen zu gelangen, die Spannungen ermittelt, die der Muskel einerseits bei seiner natürlichen Länge, andererseits bei einer Reihe von kleineren Längen entwickeln kann. Diese Betrachtung steht ganz auf dem Boden der vorhin erwähnten Weberschen Anschauung; der tätige Muskel wird als ein Gebilde betrachtet, für das wir den funktionellen Zusammenhang zwischen Länge und Spannung ganz ebenso wie für einen Gummifaden ermitteln können. Es ist aber dabei außer acht gelassen, daß die Tätigkeitsgrade je nach den mechanischen Bedingungen verschieden sind. Die „Unterstützungszuckungen" lehren, daß, wenn der Muskel sich ohne Arbeitsleistung verkürzt, er wesentlich höhere Tätigkeitsgrade erreicht, als wenn er von vornherein Arbeit zu leisten hat. Es kann daher sehr wohl der Fall sein, daß der Muskel sich (ohne Arbeits-

leistung) bis zu einer gewissen Länge verkürzt und bei dieser Länge noch eine gewisse Spannung zu entwickeln vermag, daß er aber, wenn er von vornherein Arbeit zu leisten hat, jene Länge gar nicht erreicht. Daß also der Muskel die von Hill errechneten hohen Arbeitsbeträge unter irgend welchen Bedingungen wirklich leisten könne, darf zunächst sehr bezweifelt werden; es ist mindestens in keiner Weise festgestellt *).

IV. Muskelzustände und Muskelarten.

An letzter Stelle mögen hier noch einige Bemerkungen darüber Platz finden, wie weit die besprochenen Theorien der Muskelfunktion geeignet sind, auf die Unterschiede der Tätigkeitsweise Licht zu werfen, die uns teils bei denselben Muskeln je nach wechselnden Zuständen, teils auch als konstante Merkmale verschiedener Muskelarten begegnen. Hier sei zunächst an die Zustände des Skelettmuskels erinnert, bei denen der absteigende Schenkel der Zuckung besonders gestreckt verläuft, wie dies beim abgekühlten und beim ermüdeten Muskel der Fall ist, oder wohl auch ganz ausfällt (sog. Contracturen, gewisse Vergiftungen). Auch die Totenstarre ist hierher zu rechnen, wenn wir mit Hermann annehmen, daß dabei die Zusammenziehung nichts anderes als eine normale Verkürzung des lebenden Muskels stattfindet und nur der im Leben eintretende Rückgang fehlt. Und jedenfalls gehört hierher der sehr charakteristische Zustand, den Mangold[20]) als der eigentlichen Totenstarre häufig vorausgehend beschrieben und mit dem Namen Starrebereitschaft bezeichnet hat. In all diesen Fällen erscheint die Erschlaffung behindert, verzögert, evtl. ganz aufgehoben, so daß der Muskel, wenn wir ihn z. B. durch einen Reiz in gewöhnlicher Weise in den zusammengezogenen Zustand bringen, einfach in diesem beharrt. Es waren wohl in erster Linie Tatsachen gerade dieses Gebietes, die Fick veranlaßten zu betonen, daß man sich die Erschlaffung nicht einfach als das Aufhören eines Tätigkeitsvorganges zu denken habe, sondern daß der Muskel durch irgendwelche besondere Vorgänge aus dem tätigen in den erschlafften Zustand zurückgeführt werden müsse, Vorgänge, die demgemäß denn auch von mancherlei Bedingungen abhängig und in mancherlei Weise beeinflußbar seien. Diesem Grundgedanken entsprechen ja nun die Kontraktionstheorien durchweg. Und so versteht sich, daß sie für die Deutung dieser Gruppe von Er-

*) Zutreffend aber keineswegs neu sind dagegen gewisse andere Bemerkungen Hills über die Berechnung der Muskelarbeit. Daß man von der ganzen bei einer Zuckung geleisteten Arbeit, namentlich bei höheren Belastungen, denjenigen Teil abrechnen muß, der bei der Erhebung des Gewichtes von den elastischen Kräften des ruhenden Muskels geleistet werden würde, hat, ganz ähnlich der Hillschen Betrachtung, schon Metzner[20a]) auseinandergesetzt und daraufhin den für die Tätigkeit in Rechnung zu bringenden Teil als „nutzbare Arbeit" bezeichnet.

scheinungen jedenfalls die Handhabe bieten. Wird die Erschlaffung durch die Hinüberziehung der Milchsäure an die Ermüdungsorte bewirkt, so liegt ihr in der Tat ein besonderer Vorgang zugrunde, dessen Abhängigkeit und Beeinflußbarkeit nicht überraschend ist. Daß er, wie es bei der Ermüdung der Fall ist, um so langsamer stattfindet, je mehr Milchsäure die Z-Substanz schon an sich gezogen hat und je kleiner der für weitere Bindung von Milchsäure noch zur Verfügung stehende Teil ist, das läßt sich sogar direkt den alles chemische Geschehen beherrschenden Massengesetzen einordnen.

Wenden wir uns der Vergleichung verschiedener Muskelarten zu, so fallen besonders bei der sog. glatten Muskulatur Erscheinungen auf, die zu hierhergehörigen Betrachtungen Anlaß geben. Fassen wir das normale, unter gewöhnlichen Lebensbedingungen gegebene Verhalten solcher Muskeln ins Auge, so finden wir ja, daß wenigstens für einen Teil von ihnen das andauernde Bestehen eines gewissen Zusammenziehungszustandes, ein „Tonus", charakteristisch ist. In ausgeprägter Weise trifft das z. B. für die Gefäßmuskulatur zu. Bethe[2]) hat mit Recht darauf hingewiesen, wie unzweckmäßig es wäre, wenn z. B. die andauernde Zusammenziehung der Gefäßmuskulatur in ähnlicher Weise hervorgebracht resp. unterhalten würde wie der Tetanus eines Skelettmuskels, nämlich mit fortwährend wiederholten Innervationsantrieben und entsprechend mit andauerndem beträchtlichem Energieverbrauch. Auf der anderen Seite muß aber doch auch beachtet werden, daß der konstriktorische Tonus der Gefäßmuskulatur nur durch andauernde Beeinflussung von seiten des Zentralnervensystems sich erhält, und daß eine alsbaldige Erschlaffung eintritt, wenn diese aufgehoben wird. Dies lehren ja die alten Versuche mit Durchschneidung des Halsmarks, entscheidender noch die Beobachtungen Trendelenburgs[24]) mit Abkühlung, bei denen die Fehlerquelle irgendwelcher Reizungen sicher vermieden ist. Wir werden uns hiernach den Tonus als einen Zustand der Verkürzung oder Spannung zu denken haben, der durch relativ geringfügige und vielleicht seltene Innervationsanstöße unterhalten wird, und bei dem der Stoffumsatz zwar relativ gering ist, aber doch nicht gänzlich fehlt, der also in diesen Hinsichten vom Tetanus nur dem Grade nach verschieden ist. Hiernach könnten wir in dem, was für den Skelettmuskel unter Ausnahmebedingungen gegeben ist, einer besonderen Langsamkeit der Erschlaffung, das charakteristische und regelmäßige Merkmal dieser Muskelarten erblicken. Denn es ist einleuchtend, daß jeder Muskel, für den dies zutrifft, durch ein geringes Maß von Anstößen in Zuständen dauernder Kontraktion gehalten werden kann.

Andere Tatsachen geben jedoch Anlaß, noch einen Schritt weiterzugehen. Bei der Mehrzahl der Präparate gelingt es ja überhaupt nicht,

einen annähernd fixierten, der Zuckung des Skelettmuskels vergleichbaren Verband von Vorgängen aufzuweisen. Wir erzielen leicht eine Zusammenziehung; ob sie sich aber alsbald wieder löst oder lange bestehen bleibt, hängt von den mannigfachsten, unserer Beobachtung nicht ohne weiteres zugänglichen Umständen ab. Wollen wir also das Verhalten solcher Muskeln in rein beschreibender Weise richtig darstellen, so werden wir zutreffender nicht herausheben, daß sie langsam arbeiten, sondern daß sie eines fest bestimmten zeitlichen Typus der Tätigkeit überhaupt ermangeln. Damit würden dann aber auch Zustände dauernder Deformation, ganz ohne chemische Vorgänge, als denkbar erscheinen. In der Tat wird von manchen Autoren wohl der konstriktorische Tonus der Gefäße beim Säuger in diesem Sinne aufgefaßt. Und wenn ich, wie vorhin berührt, gerade dieser Vorstellung mich nicht anzuschließen vermag, so ist doch die Möglichkeit solcher Zustände für andere Gebilde sehr ernstlich in Betracht zu ziehen. Hiermit erhebt sich nochmals eine Frage von grundsätzlicher Bedeutung. Denn selbstverständlich können ja solche Zustände nicht unter allen Umständen dauernd bestehen bleiben; es muß eine Möglichkeit gegeben sein, sie wieder aufzuheben oder wenigstens zu vermindern. Wenn nun dies nicht durch die Einrichtung des Muskels selbst zwangsläufig gewährleistet ist, so wird zu fragen sein, ob der Muskel durch äußere Einwirkungen, insbesondere durch eine Innervation, im erschlaffenden Sinne beeinflußt werden kann. Auf diese Frage wird sogleich in allgemeinerem Zusammenhange zurückzukommen sein. Hier hätten wir zunächst nur zu prüfen, wie weit die Kontraktionstheorien den Unterschied im Tätigkeitsverlauf, wie er uns bei den verschiedenen Muskelarten so auffällig entgegentritt, verständlich zu machen geeignet sind.

Wie mir scheint, geben sie uns in dieser Richtung wohl einen gewissen Anhalt und Ausgangspunkt der Fragestellung, aber auch nicht mehr. Wir stoßen hier auf den Punkt, der schon vorhin als die fühlbarste Lücke der Theorie hervorgehoben wurde, daß wir uns von der Natur jenes Vorganges, der die Milchsäure von den Verkürzungsorten zu den Orten der Verbrennung hinüberführt, vorläufig kein bestimmtes Bild machen können. So vermögen wir denn auch nicht zu sagen, wie es kommt, daß die Bedingungen dieses Vorganges in den verschiedenen Muskeln so ungleich geordnet sind. Hier drängt sich zudem unmittelbar die Bemerkung auf, daß gerade diese Ungleichheit der Funktion mit einem Unterschiede der histologischen Bildung aufs engste verknüpft zu sein scheint, daß die zwangsläufige und schnelle Erschlaffung mit der Querstreifung, also der Differenzierung der Muskelsubstanz, in zwei ungleiche, schichtenweise abwechselnde Teile parallel zu gehen scheint. So erscheint denn ein deutlicher Einblick in den Erschlaffungsvorgang unter Berücksichtigung nicht nur che-

mischer, sondern auch histologischer Tatsachen als das, was vor allem gewünscht werden darf.

Für die weiteren hier zu besprechenden Fragen können wir nochmals an Zweckmäßigkeitsbetrachtungen anknüpfen. Die Anschauung, daß ein Zustand dauernder Verkürzung oder Spannung nur in der Form des Tetanus, d. h. mit häufig wiederholten Reizen und starkem Stoffverbrauch möglich sei, hat ohne Zweifel auch für die Skelettmuskeln etwas Auffälliges. Daß diese meist mehr auf Bewegung als auf beharrende Zustände der Verkürzung oder des Zuges in Anspruch genommen werden, mag zugegeben werden; immerhin kommt doch auch das letztere nicht so selten vor. Man denke an den Fall, daß wir einen Gegenstand längere Zeit am gekrümmten Unterarm tragen. Und daß in den Skelettmuskeln der Wirbeltiere vielfach die als Tonus bezeichneten andauernden Tätigkeitszustände bestehen, ist ja eine wohlbekannte und unbestreitbare Tatsache. Auch hier erscheint der Tetanus mit hohem Energieverbrauch wenig zweckmäßig. Erwägungen dieser Art führen also auf die Frage, ob etwa die Tätigkeitsweise des Skelettmuskels je nach Umständen und Erfordernissen mehr oder weniger gewechselt werden kann. Eine positive Stütze finden solche Annahmen darin, daß es, wie sich immer deutlicher herausgestellt hat, Tätigkeiten oder tätigkeitsähnliche Zustände von Skelettmuskeln gibt, bei denen keine Aktionsströme beobachtet werden und die von keinem gesteigerten Stoffverbrauch begleitet sind. Und weiter ist in diesem Zusammenhange die Möglichkeit einer doppelten Innervation der Skelettmuskeln ins Auge gefaßt worden, einer cerebrospinalen, die den gewöhnlichen Bewegungen, einer sympathischen, die der Erhaltung eines Tonus dienen sollte. Freilich gestatten die vorliegenden Erfahrungen wohl in vieler Hinsicht noch kein abschließendes Urteil. So haben die Untersuchungen die neuestens auf Anregung Trendelenburgs von Saleck und Weitbrecht[23]) ausgeführt sind, für die Annahme, daß der Tonus der Skelettmuskulatur auf einer Wirkung der sympathischen Innervation beruhe, keinen Anhalt ergeben.

Auf eine kritische Erörterung des ganzen hierher gehörigen Materials und der Deutungen, die es gefunden hat, soll hier um so weniger eingegangen werden, als diese Deutungen vor allem auch mit Vorstellungen in engster Verbindung stehen, die sich noch in weiteren Hinsichten von den uns beschäftigenden Theorien entfernen. Hier wäre zunächst nur zu erwägen, ob wir uns im Rahmen dieser Theorien eine solche mehrfache Funktionsweise eines Muskels, namentlich auch eine mehrfache Innervation denken können. Offenbar könnte das zunächst durch die Annahme geschehen, daß nicht nur die Zusammenziehung durch einen nervösen Antrieb ausgelöst wird, sondern daß auch die er-

schlaffenden Vorgänge in der Form einer Innervation beeinflußbar sind. Wenn die Erschlaffungsvorgänge durch Innervation gehemmt evtl. ganz unterdrückt werden können, so wäre damit die Möglichkeit gegeben, daß der zusammengezogene Muskel in diesem Zustande mit sehr wenig oder gar keinen neuen Antrieben, mit sehr geringem evtl. ohne Stoffverbrauch verharrte. Man wird sich zu einer solchen Annahme vielleicht um so lieber entschließen, als eine Beeinflussung der Erschlaffung im fördernden Sinne, eine erschlaffende Innervation, aus den Untersuchungen von Biedermann und Mangold tatsächlich bekannt ist[3]), [19]).

An zweiter Stelle ist dann die Annahme zu erwähnen, daß der Muskel außer in der der gewöhnlichen Zuckung zugrunde liegenden Weise noch in einer anderen Art in Tätigkeit gebracht werden könnte, wobei das äußerlich erkennbare Verhalten das nämliche (Verkürzungs- oder Spannungszuwachs) sein, wobei aber der Erschlaffungsprozeß nicht in der gleichen zwangsläufigen Weise an diesen veränderten Zustand sich anschließen würde. Man könnte sich vom Standpunkt der Quellungshypothese aus z. B. denken, daß die quellbaren Gebilde nicht allein durch Milchsäure, sondern auch durch irgendeinen anderen vielleicht aus Eiweiß gebildetem Körper zur Wasseraufnahme veranlaßt werden könnten. Dadurch würde sich das Problem, das für die Milchsäure einer glücklichen Lösung mindestens nahegebracht ist, nochmals, wenn auch in stark veränderter Form, erheben. Bestünde eine solche Möglichkeit, so wäre der Muskel damit zu einer Betätigung befähigt (sie könnte evtl. durch eine besondere Innervation hervorgerufen werden), die sich der des glatten Muskels annähert. Es wäre insbesondere auch die Möglichkeit andauernder Zusammenziehung mit relativ geringem Stoffverbrauch und ohne Ermüdung gegeben. Im Rahmen der gewohnten Anschauungen würden wir auch bei dieser Annahme namentlich insofern noch bleiben, als das äußerlich mechanisch erkennbare Verhalten des Muskels nur in einer ganz bestimmten Weise veränderlich gedacht würde, nämlich bei konstantem Zug in der Form der Verkürzung oder, allgemeiner ausgedrückt, als Verminderung der elastischen Gleichgewichtslänge. Wie bekannt, sind nun in neuerer Zeit Zweifel darüber entstanden, ob wir unsere Vorstellung von den Muskelzuständen nicht gerade in diesem Punkt ändern müssen. Ob wir nicht dem Muskel neben jener uns geläufigen noch die Befähigung zu Zustandsänderungen ganz anderer, grundsätzlich verschiedener Art zuschreiben müssen. Dies würde dann ein Hinausgehen über den ganzen Vorstellungskreis der älteren Theorien bedeuten. Des Genaueren auf diese Vorstellungen einzugehen, liegt hier nicht in meiner Absicht, da diese Bemerkungen in erster Linie der Theorie

der gewöhnlichen normalen Zuckung des Skelettmuskels gelten sollten. Doch mag es gestattet sein, hier kurz auf einige Punkte hinzuweisen, in denen mir diese modernsten Theorien gewisse Lücken oder Dunkelheiten zu bieten scheinen. Dabei will ich mich vorzugsweise an die Darstellungen von E. Frank halten, insbesondere seine Arbeit [10]), in der die uns hier interessierenden Dinge besonders klar zum Ausdruck kommen, wobei übrigens die besonderen Vorstellungen Franks über die Innervationsverhältnisse (spinale, parasympathische und sympathische Innervation) des Skelettmuskels hier außer Betracht bleiben können.

Ich kann von gewissen Muskelzuständen ausgehen, die in dieser Hinsicht von besonders großer Bedeutung sind und daher auch allgemein in erster Linie als Grundlage für die Annahme besonderer, der älteren Auffassung fremder Tätigkeitsformen herangezogen worden sind. Wir beobachten bei gewissen Krankheitsfällen, ganz ähnlich aber auch bei der sog. Enthirnungsstarre, daß die Extremitäten jeder Stellungsänderung einen auffällig starken Widerstand entgegensetzen, daß sie aber, durch hinreichende Kräfte in eine neue Stellung verbracht, nunmehr in dieser verharren, auch wenn jene Kräfte nicht mehr einwirken; ja sie widersetzen sich nunmehr einer Änderung der neuerreichten Stellung, welche dies auch sei, ganz ebenso wie zuvor einer Entfernung aus der ersten. Wollen wir ein solches Verhalten in der üblichen Terminologie der Physik beschreiben, so hätten wir den betr. Gebilden eine hohe*), aber sehr unvollkommene Elastizität zuzuschreiben. Die Muskeln scheinen sich nicht etwa wie ein „totes elastisches Band", sondern wie ein Stück Blei oder Wachs zu verhalten, welch letzterer Vergleich ja auch in der Benennung solcher Zustände als „flexibilitas cerea" seinen zutreffenden Ausdruck erhalten hat. In der Überführung der Muskeln in ein solches Verhalten können wir also eine, von der gewöhnlichen Tätigkeit in der Tat vollkommen verschiedene Zustandsänderung erblicken. Die eine würde in einer Änderung der Gleichgewichtslänge bestehen, die ohne oder wenigstens ohne erhebliche Änderung der elastischen Eigenschaften stattfindet, die andere dagegen gerade in einer völligen Änderung der elastischen Eigenschaften. Wir könnten sie uns z. B. im Anschluß an Frank so denken, daß das Sarkoplasma in eine annähernd feste, etwa als teigartig zu bezeichnende Konsistenz übergeführt würde. Ich will eine solche Änderung eine Versteifung nennen. Hier könnte man denn auch mit einigem Recht von einem Muskelzustande reden,

*) Unter der hohen Elastizität wird hier verstanden, daß einer Formveränderung ein großer Widerstand entgegengesetzt wird, wie das ja in der wissenschaftlichen Physik, in gewissem Gegensatz zur Sprache des täglichen Lebens üblich ist.

der nur zur Erzeugung von Spannungen, nicht aber von Verkürzungen geeignet ist. Ganz im allgemeinen versteht es sich ja, daß, wie jede Verkürzung, durch gesteigerten Zug in eine Spannungszunahme verwandelt werden kann, so auch jede Spannungszunahme bei nachlassendem Zug in Verkürzung umgesetzt werden kann, daß es also lediglich von den äußeren mechanischen Bedingungen abhängt, ob eine Zustandsänderung des Muskels in der einen oder anderen Form erscheint. Indessen ist dieser Zusammenhang quantitativ durch die Elastizität des Muskels bestimmt. Denken wir uns diese auf einen sehr hohen Wert gesteigert, so werden sehr beträchtliche Spannungsänderungen minimalen Änderungen der Länge entsprechen. In idealer Weise wäre ein solches Verhalten bei dem „starren Körper" der theoretischen Physik gegeben. Von einem solchen kann man im strengen Sinne sagen, daß er nur zur Erzeugung von Spannungen, nicht aber von Bewegungen geeignet sei. Wir hätten uns also zu denken, daß der Muskel einerseits zu Verkürzungen befähigt ist (genauer gesagt: zu Zustandsänderungen, die je nach äußeren Bedingungen als Verkürzungen oder als Spannungsänderungen zur Erscheinung kommen können), anderseits aber zu einer Versteifung. Hierin also würden wir den springenden Punkt der neuen Annahmen zu erblicken haben, während, wie vorhin gezeigt, Zustände dauernder Kontraktion oder Spannung ohne Ermüdung und Stoffverbrauch, ebenso auch eine mehrfache Innervation sehr wohl auch im Rahmen der älteren Theorien in Erwägung gezogen werden kann.

Erscheint nun der Muskel zu zwei ganz verschiedenen Zustandsänderungen befähigt, so fragt sich vor allem, in welcher Beziehung sie zueinander stehen. In dieser Hinsicht ist die einfachste Annahme, daß sie voneinander unabhängig, also in jeder beliebigen Weise miteinander kombinierbar sind. Wir wollen von dieser Annahme zunächst ausgehen; und es wird sich dann fragen, wie wir eine Anzahl von Muskelzuständen aufzufassen haben. Denken wir hier zunächst an den sog. Tonus der Skelettmuskeln, so ist zu beachten, daß er ja stets in erster Linie in einem gewissen Grade von Verkürzung besteht. Dies ist in der grundlegenden Brondgeestschen Erscheinung des Extremitätentonus unmittelbar ersichtlich. Aber auch im allgemeineren Sinne beschreibt z. B. Frank schlechtweg den Tonus als eine Dauerverkürzung. Keinesfalls ist also der Tonus der Skelettmuskulatur mit der Versteifung zu identifizieren; vielmehr müßten wir uns hier jedenfalls beide Zustandsänderungen kombiniert denken. Und zwar könnte man sich den Sachverhalt etwa so vorstellen, daß zufolge eines gewissen Maßes von Versteifung seltene, vielleicht auch unregelmäßige Verkürzungsantriebe genügten, um den Muskel in einem gewissen Grad von Verkürzung dauernd zu unterhalten.

Die Versteifung würde also ganz ähnlich wirken wie die vorhin in Betracht gezogene Hemmung oder Ausschaltung der Erschlaffungsvorgänge.

Wenden wir uns zur Betrachtung des glatten Muskels. Von diesem sagt Frank, es sei „eine der wesentlichsten Eigenschaften der glatten Muskelzellen, daß sie keine eigentliche Ruhelage haben, sondern daß jeder Zustand von Verkürzung oder Verlängerung, in den sie durch Nervenreiz oder mechanische Dehnung geraten, eine neue Gleichgewichtslage darstellt, in der sie beliebig lange verharren, ohne zu ermüden". Dies ist ja nun tatsächlich nur mit großen Einschränkungen zutreffend. Reizen wir beim Kaninchen den Halssympathicus, so ziehen sich die Gefäße des Ohres zusammen, und diese Verengerung dauert eine annähernd bestimmte mäßige Zeit, etwa 2 bis 3 Minuten, um dann einer Wiedererweiterung Platz zu machen. Lassen wir indessen das beiseite und nehmen wir an, es verhielte sich streng so wie Frank sagt, so würden wir ja der glatten Muskulatur eben das, was wir Versteifung nennen, als ein ihr dauernd und unter allen Umständen zukommendes Merkmal zuzuschreiben haben. Denn das, was hier als Grundeigenschaft des glatten Muskels angegeben wird, ist ja genau das nämliche, was z. B. die Enthirnungsstarre charakterisiert. Eine Versteifung als besondere Form der Zustandsänderung anzunehmen, erscheint also für den glatten Muskel überflüssig. Wir könnten sie höchstens als eine ihm unter allen Umständen zukommende Eigenschaft betrachten. Auch diese Vorstellung begegnet aber in anderen Richtungen erheblichen Schwierigkeiten. Nicht ohne Bedenken wird man z. B. gerade der Gefäßmuskulatur die für die Versteifung charakteristische unvollkommene Elastizität zuschreiben. Tatsächlich wird ja die Arterienwand bei jedem Herzschlag durch die Eintreibung des Blutes ausgedehnt und zieht sich bei Nachlassen des Druckes wieder zusammen, funktioniert also durchaus in der Art eines sehr vollkommen elastischen Gebildes. Befände sie sich in einem der Enthirnungsstarre ähnlichen Zustand, so wäre zu erwarten, daß sie durch die sich immer wiederholenden Dehnungen allmählich auf einen Zustand größter Erweiterung sich einstellen müßte. Zieht man diese Verhältnisse in Betracht, so verliert auch die Annahme einer Versteifung als dauernder Eigenschaft an Glaubwürdigkeit. Und man fragt sich, ob es nicht richtiger ist, der alten Annahme folgend, die charakteristische Eigenschaft der glatten Muskeln einfach darin zu erblicken, daß die Erschlaffungsvorgänge sehr langsam ablaufen evtl. gar nicht zwangsläufig an die Zusammenziehung geknüpft sind, sondern erst durch besondere Beeinflussungen hervorgerufen werden. — Mag man nun die glatte Muskulatur in der einen oder der anderen Weise auffassen,

in keinem Falle erscheint es mir zutreffend, mit Frank zu sagen, daß sich „in jedem quergestreiften Muskel ein glatter verbirgt". Denn für den ersteren wäre es ja gerade charakteristisch, daß er in den versteiften Zustand versetzt werden kann. Diese Eigenschaft können wir nicht aus der Beimischung eines Elementes erklären, dem diese Eigenschaft entweder dauernd zukommt oder ganz fehlt. Ist die Versteifung eine Zustandsänderung, zu der lediglich der Skelettmuskel befähigt ist, so wird es vielmehr richtiger sein zu sagen, daß diesem eine Einrichtung gegeben ist, vermöge deren er trotz des zwangsmäßigen und schnellen Ablaufs der Erschlaffungsvorgänge zu Dauerkontraktionen mit geringem Stoffverbrauch befähigt ist, eine Einrichtung, deren der glatte Muskel wegen der ihm eigenen Langsamkeit der Erschlaffung nicht bedarf.

Ich bin bisher von der Annahme ausgegangen, daß die beiden Zustandsänderungen Verkürzung und Versteifung voneinander unabhängig sind. Dies dürfte nun aber wohl nicht der Meinung derjenigen Autoren entsprechen, die die Theorie der Muskelfunktion in dem uns beschäftigenden Sinne entwickelt haben. Vielmehr wird offenbar in der Regel irgendein fester Zusammenhang zwischen Verkürzung und Versteifung angenommen. Dies drückt sich schon darin aus, daß der normale Tonus des Skelettmuskels als Verkürzung beschrieben, gleichwohl aber die Versteifung als übertriebene tonische Innervation bezeichnet wird. Wenn Frank z. B. sagt, daß durch gewisse Alkaloide Steigerung des physiologischen Tonus, Neigung zu anhaltender Verkürzung, schließlich ausgesprochene Steifigkeit hervorgerufen wird, so wird geradezu die Versteifung als höherer Grad einer zunächst als Verkürzung erkennbaren Zustandsänderung dargestellt. An sich erscheint es natürlich denkbar, daß die beiden Zustandsänderungen in einem solchen festen Verband stehen. Wird aber das angenommen, so sollte es jedenfalls ausdrücklich gesagt und hervorgehoben werden. Auch führt die Frage, wie nun diese Verknüpfung eigentlich zu denken ist, auf Schwierigkeiten. Frank hat die Vermutung ausgesprochen, daß bei dem Tonus des Skelettmuskels wesentlich das Sarkoplasma beteiligt sei. Diese Vorstellung ist, wie mir scheint, am ehesten für eine reine Versteifung einleuchtend. Wir können uns vorstellen, daß das Sarkoplasma in derjenigen Form, in der es sich jeweils befindet, zäh gemacht, eingedickt wird. Denn dies ist ein Vorgang, der sich ohne Leistung äußerer Arbeit abspielt. Sehr schwer erscheint mir dagegen denkbar, daß das Sarkoplasma, das doch, soweit wir wissen, eine echte Flüssigkeit und optisch isotrop ist, kontraktil sein soll. Die ganzen Fragen der Kontraktionstheorien würden sich dabei gewissermaßen nochmals aufrollen und es wären zu ihrer Lösung gar keine Anhaltspunkte gegeben. — Noch mehr vermißt man eine genügende physi-

kalische Klärung z. B. bei dem Begriffe einer „inneren Spannung", wie ihn Grafe[12]) verwendet. Wollen wir nicht den sicheren Boden ganz verlieren, so muß doch jede solche Bezeichnung ein uns erkennbares, in der Untersuchung bemerkbares Verhalten bedeuten. Hier ist es schon nicht ganz leicht, sich ein Bild davon zu machen, was solche inneren Spannungen eigentlich sein sollen; noch schwieriger aber ist es zu beurteilen, und es wird auch nichts darüber gesagt, wie sie sich in dem äußeren Verhalten des Muskels bemerklich machen würden. Und so bleibt es auch dunkel, welches äußere Verhalten uns zu ihrer Annahme veranlassen und in ihnen seine Erklärung finden soll.

Das Gesagte wird genügen, um zu zeigen, in welchen Hinsichten die modernen Theorien zunächst unbefriedigend erscheinen. Es ist das, kurz gesagt, insofern der Fall, als die beiden Zustandsänderungen, auf die wir bei einer streng physikalischen Betrachtung geführt werden, Änderung der Gleichgewichtslänge und Änderung der Elastizität, Verkürzung und Versteifung, nicht streng auseinandergehalten werden, wodurch schon in die rein deskriptive Darstellung der Muskelzustände eine gewisse Unklarheit kommt. Damit hängt es aber auch zusammen, daß bei der Darstellung der Theorie die Frage ungeklärt bleibt, welcher Zusammenhang zwischen jenen beiden Zustandsänderungen angenommen werden soll, und daß bei der Deutung bestimmter Muskelzustände nicht geprüft wird, wie weit sich in ihnen die eine oder die andere jener Zustandsänderungen ausdrückt *).

Das Ergebnis der letzten Betrachtungen kurz zusammenfassend, möchte ich folgendes sagen. Die Zuckung, von deren Theorie wir als einer relativ gesicherten Grundlage ausgehen können, ist dadurch charakterisiert, daß die Vorgänge der Erschlaffung sich unmittelbar und zwangsläufig an die Zusammenziehung knüpfen. Damit ist gegeben, daß der als eine Wiederholung der gleichen Vorgänge aufzufassende Dauerzustand, der Tetanus, durch wiederholte Reizanstöße, durch ein fortwährendes chemisches Geschehen bedingt ist, also mit Stoffverbrauch und Ermüdung einhergeht. Versuchen wir für andere Formen der Muskeltätigkeit zu einem ähnlich weit durchgeführten Ver-

*) Das gilt z. B. auch für den vielbesprochenen Schließmuskel der Muscheln. Bei den bisherigen Untersuchungen war das Hauptinteresse immer darauf gerichtet, zu erweisen, daß er im Zustande starker Spannungen erhalten werden kann, ohne daß dabei ein merkbarer Stoffverbrauch oder Ermüdung stattfindet. An der Richtigkeit und an der hohen Bedeutung dieser Tatsache ist gewiß nicht zu zweifeln. Ob aber dieser Zustand des Muskels eine Versteifung im obigen Sinne ist oder eine Anspannung gewöhnlicher Art, die in Ermangelung von Erschlaffungsprozessen andauert, das ist bis jetzt kaum erwogen worden und kann auch aus den beobachteten Tatsachen nicht ohne weiteres entnommen werden.

ständnis zu gelangen, so können wir eine Erweiterung jener Theorie in mehrerlei verschiedener Weise in Erwägung ziehen. Erstens kann an eine vielleicht durch Nervenwirkungen zu erzielende Hemmung oder Unterdrückung des Erschlaffungsvorganges gedacht werden. Zweitens erscheint es denkbar, daß die Zusammenziehung außer in der der gewöhnlichen Zuckung eigentümlichen Weise noch durch einen anderen Prozeß hervorgerufen wird, bei dem die Erschlaffung sich nicht in der gleichen Weise zwangsläufig an die Zusammenziehung anschließt. Drittens ist an eine von der Zusammenziehung grundsätzlich verschiedene, etwa als Versteifung zu bezeichnende Art der Zustandsänderung zu denken. Auf jeder dieser drei Grundlagen können wir uns Zustände dauernder Spannung oder Verkürzung, die annähernd oder auch wohl streng ohne Ermüdung und ohne Stoffverbrauch bestehen, verständlich machen. Auch die Annahme einer mehrfachen Innervation kann auf der einen wie auf der anderen Grundlage durchgeführt werden. Eine grundsätzliche Änderung älterer Vorstellungen würde nur durch die an dritter Stelle erwähnte Annahme gegeben sein. Ob sie unerläßlich ist, kann wohl zur Zeit nicht mit Sicherheit gesagt werden. Zuzugeben ist, daß sie durch die Erscheinungen der Enthirnungsstarre sowie der krankhaften Flexibilitas cerea nahe gelegt wird. Doch erscheint in vielen Hinsichten eine genauere Prüfung des physikalischen Verhaltens erwünscht. Auch kommen wohl gerade für diese Erscheinungen noch andere Deutungen in Betracht, deren Erörterung jedoch an dieser Stelle zu weit führen würde.

Literaturverzeichnis.

[1]) Baron, J. und M. Polanyi, Über die Anwendung des zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik auf Vorgänge im tierischen Organismus. Biochem. Zeitschr. **53**, 1. 1913. — [2]) Bethe, A., Die Dauerverkürzung der Muskeln. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **142**, 291. 1911. — [3]) Biedermann, W., Über die Innervation der Krebsscheere. Sitzungsber. d. Akad. Wien, Mathem.-naturw. Kl. III, **95**, 7. 1887. — [4]) Mac Dougall, A theory of muscular contraction. Journ. of anat. a. physiol. **32**, 187. 1898. — [5]) Eckstein, A., Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß der Temperatur auf den Ablauf der Kontraktion im Muskel. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **183**, 40. 1920. — [6]) Engelmann, Th. W., Über den Ursprung der Muskelkraft. Leipzig 1893. — [7]) Fick, Ad., Über die Änderung der Elastizität des Muskels während der Zuckung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **4**, 301. 1871. — [8]) Fick, Ad., Mechanische Arbeit und Wärmeentwicklung bei der Muskeltätigkeit. Internat. wissenschaftl. Bibliothek Leipzig 1882. — [9]) Fick, Ad., Einige Bemerkungen zu Engelmanns Abhandlung über den Ursprung der Muskelkraft. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **53**, 606. 1893. — [10]) Frank, E., Die parasympathische Innervation der quergestreiften Muskulatur und ihre klinische Bedeutung. Berl. klin. Wochenschr. 1920. — [11]) Fürth, O. v., Die Kolloidchemie des Muskels und ihre Beziehung zu den Problemen der Kontraktion und der Starre. Ergebn. d. Physiol. **17**, 363. — [12]) Grafe, Muskeltonus und

Gesamtstoffwechsel. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 49. — [13]) Grützner, P., Zur Muskelphysiologie. Breslauer ärztliche Zeitschrift 1887. — [14]) Helmholtz, H., Messungen über den zeitlichen Verlauf der Zuckung animaler Muskeln und über über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den Nerven. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1850, S. 276. — [15]) Herzfeld und Klinger, Der physikalisch-chemische Mechanismus der Muskelkontraktion. Naturwissenschaften 1920, S. 359. — [16]) Hill, A. v., Die Beziehungen zwischen der Wärmebildung und den im Muskel stattfindenden chemischen Prozessen. Ergebn. d. Physiol. **15**, 340. 1916. — [17]) v. Kries, Untersuchungen zur Mechanik des quergestreiften Muskels. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1880, S. 348. — [18]) v. Kries, Über den zeitlichen Verlauf summierter Zuckungen. III. Mitteilung. Ebenda 1888, S. 537. — [19]) Mangold, E., Untersuchungen über die Endigungen der Nerven in den quergestreiften Muskeln der Arthropoden. Zeitschr. f. allg. Physiol. **5**, 135. 1905; Studien zur Physiologie des Nervensystems der Echinodermen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **123**, 1. 1908. —[20]) Mangold, E., Über Automatie, Erregbarkeit und Totenstarre in verschiedenen Teilen des Froschmagens. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 16. — [20a]) Metzner, R., Über das Verhältnis von Arbeitsleistung und Wärmebildung im Muskel. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1893, Supplement, S. 74. — [21]) Meyerhof, O., Die Energieumwandlungen im Muskel. I. Über die Beziehung der Milchsäure zur Wärmebildung und Arbeitsleistung des Muskels in der Anaerobiose. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 232. II. Über das Schicksal der Milchsäure in der Erholungsperiode des Muskels. Ebenda **182**, 284. III. Kohlenhydrat- und Milchsäureumsatz im Froschmuskel. Ebenda **185**, 11. 1920. — [22]) Meyerhof, O., Über die Rolle der Milchsäure in der Energetik des Muskels. Naturwissenschaften 1920, S. 696. — [23]) Saleck, W. und E. Weitbrecht, Zur Frage der Beteiligung sympathischer Nerven am Tonus der Skelettmuskulatur. Zeitschr. f. Biol. **71**, 246. 1920. — [24]) Trendelenburg, W., Untersuchungen über reizlose vroübergehende Ausschaltungen am Zentral-Nervensystem. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **135**, 469. 1910. — [25]) Weizsäcker, V. v., Neuere Versuche zur Theorie der Muskelmaschine. Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 217 und 257. — [26]) Weizsäcker, V. v., Über die Energetik der Muskeln insbesondere des Herzmuskels und ihre Beziehungen zur Pathologie des Herzens. Sitzungsber. d. Heidelberg. Akad. d. Wiss., math.-naturw. Kl. 1917. — [27]) Zuntz, N., Über den Stoffverbrauch des Hundes bei Muskelarbeit. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **68**, 191.

(Aus dem Physiologischen Institut zu Freiburg i. B.)

Über Atmung in bewegter Luft[1]).

Von
Wilhelm Senner, Freiburg i. B.
Assistent am Institut.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. April 1921.)

I.

Es ist eine geläufige Erfahrung, daß man in stark bewegter Luft oft im Atmen behindert ist und instinktiv durch Änderung seiner Stellung dieser Behinderung zu entgehen sucht. In sehr hohem Maße tritt diese Erscheinung bei Insassen von Flugzeugen auf, soweit sie dem heftigen Gegenwind ungeschirmt ausgesetzt sind. Worin der eigentliche Grund der Behinderung liegt, ist nicht ohne weiteres zu beantworten. Subjektiv werden verschiedene Empfindungen angegeben, und zwar im wesentlichen zwei: einmal die Empfindung, als ob man Mund und Nase nicht schnell genug gegen die mächtig anstoßende Luft schließen könnte; dann aber auch das Gefühl, als ob einem die Luft entrissen würde, wodurch man zu krampfhaften, förmlich schnappenden Einatmungsbewegungen veranlaßt wird. Daß die beiden Empfindungen, von denen die eine gerade das Gegenteil der anderen darstellt, vorkommen, ist besonders beachtenswert.

Wollen wir uns die Bedingungen für die Atmung in bewegter Luft klarmachen, so gehen wir am besten davon aus, daß der menschliche Körper im Luftstrom wie jedes in eine Strömung gestellte Hindernis wirkt, und haben folgende Verhältnisse. Vor dem Hindernis kommt es durch Stauung zu einer Überdruckzone, einem sog. Staukegel. — Der Überdruck in diesem Raum setzt sich aus einer statischen und einer dynamischen Druckkomponente zusammen. — Um diesen Staukegel ausbiegend, beiderseits am Hindernis vorbei, verlaufen die Stromlinien, um sich erst in größerer Entfernung im Rücken wieder zu schließen und zwischen sich, hinter dem Hindernis, eine Unterdruckzone zu lassen, die durch die mitreißende Wirkung der Strömung zustande kommt.

[1]) Vorliegende Arbeit ist ein Auszug aus meiner Dissertation (Freiburg i. Br. 1920). Es sei daher bezüglich der ausführlicheren Darstellung sowohl der Versuche wie ihrer kritischen Betrachtung auf die Dissertation selbst verwiesen.

Denken wir uns den Menschen als solch ein Hindernis in strömender Luft, so wird es für die Atmung in erster Linie von Bedeutung sein, was für Druckverhältnisse vor die Atemöffnung zu liegen kommen; denn diese werden sich bei freien Atemwegen (geöffneter Glottis) auf die Innenfläche („Epithelfläche") der Lunge übertragen. Gegenüber diesem veränderten „Innendruck" wird der auf der Oberfläche von Thorax und Leib herrschende „Außendruck" nur eine unwesentliche Rolle spielen, da auf der Oberfläche gleichzeitig teils + Druck, und zwar auf der der Strömung zugekehrten Seite, teils — Druck auf der der Strömung abgewendeten Seite herrschen wird, so daß sich Belastung und Entlastung von Thorax und Zwerchfell mehr oder weniger immer aufheben werden. Bedenkt man, daß der Innendruck dagegen immer ein einheitlicher (+ oder — Druck) sein wird, so sieht man leicht ein, daß es in strömender Luft zu Differenzen zwischen Außen- und Innendruck kommen muß, die im wesentlichen also nur auf der Veränderung des Innendrucks beruhen.

Ganz ähnliche Verhältnisse werden auch für den Insassen eines Flugzeugs gegeben sein, wenn dieses in ruhender Luft (bei windstillem Wetter) vorwärtsgetrieben wird, da es im wesentlichen nur auf die relative Bewegung der betr. Körper gegenüber der sie umgebenden Luftmasse ankommen wird.

Diese Tatsachen legen es zunächst nahe, den Grund der Atembehinderung in abnormen Verhältnissen zu suchen, wie sie durch Druckdifferenzen herbeigeführt werden. Dies ist der Ausgangspunkt der folgenden Betrachtungen und Experimente.

Man kann zunächst als einfachste Voraussetzung die zugrunde legen, daß der Thorax ohne Einmischung irgendwelcher reflektorischer oder ähnlicher Regulierungen, lediglich nach Maßgabe der elastischen Verhältnisse, sich entsprechend den Änderungen des auf der Innenfläche der Lunge lastenden Drucks auf veränderte Mittellagen einstellt. Um die Gestaltung der Atmung unter dieser Voraussetzung zu beurteilen, erscheint es dann wichtig, festzustellen, wie groß die in- und exspiratorischen Kräfte sind, die bei beliebiger Thoraxstellung, also beliebigem Füllungsgrade der Lungen, aufgebracht werden können, m. a. W. wie einerseits der höchste erreichbare exspiratorische Druck, andererseits die höchste erreichbare inspiratorische Saugkraft von demjenigen Grade der Lungenfüllung abhängen, bei dem sie geprüft werden. — Nach den am Skelettmuskel bekannten Tatsachen, insbesondere dem sog. Schwannschen Versuch, ließ sich erwarten, daß der exspiratorische Druck bei größter Lungenfüllung (stärkster Inspirationsstellung) seinen höchsten Wert haben wird, um bei fortschreitender Entleerung der Lunge immer geringer zu werden, während umgekehrt für die inspiratorische Saugkraft

voraussichtlich die höchsten Werte bei ganz entleerter Lunge gefunden werden müssen und bei Stellungen, die sich dem Maximum der Inspiration annähern, nur noch immer geringere Saugkräfte zu erwarten sind.

So könnte man namentlich erwarten, daß durch hohe Innendrucke, bei starkem Gegenwind der Thorax so weit angefüllt, in so starke Inspirationsstellungen gebracht wird, daß für eine noch größere Füllung keine genügenden Kräfte mehr zur Verfügung stehen. Dazu könnte noch kommen, daß Brustkorb und Lungen sich ihren Deformationsgrenzen nähern oder doch der weiteren Ausdehnung immer größere Widerstände entgegenstehen. Hiernach würde es denn die Einatmung sein, die auf immer größere Schwierigkeiten stoßen und schließlich ungenügend werden könnte[1]).

II.

Eine experimentelle Prüfung dieser Verhältnisse habe ich mir zunächst zur Aufgabe gestellt. Ich verfuhr dabei in der folgenden Weise.

Ein weites Rohr führte als Atemrohr aus meinem Munde einerseits zu einer Zuntzschen Gasuhr, andererseits zu einem Ludwigschen Hg-Manometer, das Druckschwankungen an einem Kymographion registrierte. Gasuhr wie Manometer konnten durch Hähne abgesperrt werden. Ich ging nun so vor, daß ich zuerst den Weg zum Manometer absperrte, mich in eine bestimmte Thoraxstellung brachte mit Hilfe der Gasuhr, diese jetzt absperrte, den Hahn zum Manometer öffnete und durch Ein- bzw. Ausatmen den maximalen Druck für die betreffende Thoraxstellung registrierte. Im ganzen wählte ich fünf verschiedene Thoraxstellungen, und zwar ging ich für die Exspirationsdrucke von maximaler Inspirationsstellung als erster Phase aus, für die weiteren 4 Phasen entleerte ich die Lunge um 1000, dann 2000, 3000 und 4000 ccm; für die Inspirationsdrucke ging ich von maximaler Exspirationsstellung aus und gelangte zu den weiteren 4 Stellungen auf umgekehrtem Weg, durch Anfüllung der Lunge um 1000, 2000, 3000 und 4000 ccm. — Meine Vitalkapazität betrug im Mittel 4300 ccm. — Die Ergebnisse sind in den beiden nachstehenden Tabellen zusammengestellt und in den Abb. 1 und 2 veranschaulicht.

---

[1]) Im Gegensatz hierzu ist Geigel (Münch. med. Wochenschr. S. 1253. 1917) geneigt, die Atmungsbehinderung darauf zu beziehen, daß die exspiratorischen Kräfte den gesteigerten Innendruck nicht mehr zu überwinden vermögen. Geigel hat aber dabei gerade die hier berührten Verhältnisse, eine Verschiebung der Mittellage des Thorax und die dadurch bedingten Modifikationen der Atmungskräfte ganz außer Betracht gelassen. Wie weit seine Überlegungen anwendbar sind, erscheint daher zunächst zweifelhaft. Es wird unten darauf zurückzukommen sein.

Tabelle I.

		Stärkste Inspiration weniger			
Füllungsgrad der Lunge	0	1000	2000	3000	4000 ccm
Maximaler exspirator. Druck . . .	60	50	45	41	26 mm Hg

Tabelle II.

		Stärkste Ausatmung plus			
Füllungsgrad der Lunge	0	1000	2000	3000	4000 ccm
Maximale inspirat. Saugekraft . . .	—76	—70	—66	—49	—18 mm Hg

Die in den Tabellen aufgeführten und in den Abbildungen dargestellten Werte sind Mittelwerte aus 40 bis 50 Einzelmessungen für jede Thoraxstellung. Die Ergebnisse entsprechen im wesentlichen dem, was zu erwarten war. Bei der inspiratorischen Saugekraft ist deutlich ausgeprägt, daß sie sich, von der stärksten Ausatmungsstellung ausgehend, zunächst bei den ersten drei Füllungsgraden nur wenig ändert; ist die mittlere Füllung von 2000 ccm überschritten, so nehmen sie dann stärker ab. Die exspiratorischen Druckkräfte zeigen dagegen mit der von stärkster Einatmung allmählich abnehmenden Füllung ein annähernd gleichmäßiges Absinken.

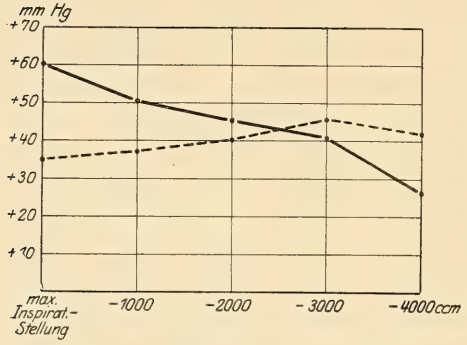


Abb. 1. ——— Maximale exspiratorische Drucke bei verschiedenen Thoraxstellungen. • – – – • Höchstwerte der exspiratorisch wirksamen Druckdifferenz.

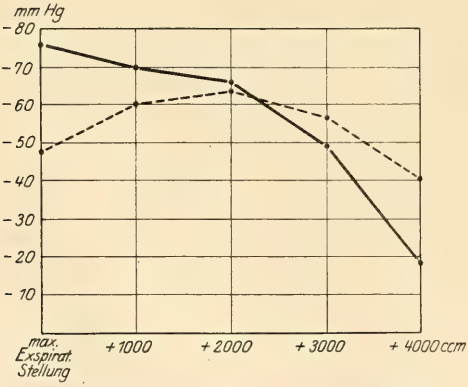


Abb. 2. ——— Maximale inspiratorische Drucke bei verschiedenen Thoraxstellungen. • – – – • Höchstwerte der inspiratorisch wirksamen Druckdifferenz.

Um die Bedeutung dieser Tatsachen für etwaige Behinderungen der Atmung richtig zu würdigen, muß man nun beachten, daß die bei einer bestimmten Thoraxstellung aufzubringenden in- oder exspiratorischen Kräfte nicht direkt einen Maßstab für die Leistungen geben, die unter den uns hier interessierenden Umständen möglich sind. Ist z. B. der Thorax durch einen vermehrten Innendruck auf einen bestimmten Füllungsgrad eingestellt, so ist eine Ausatmung erst dann

möglich, wenn der bei dieser Füllung aufzubringende exspiratorische Druck über jenen Innendruck hinausgeht. Um von der Leistungsfähigkeit der Atemmechanik ein Bild zu haben, werden wir also von dem bei einer Stellung beobachteten höchsten exspiratorischen Druck denjenigen Betrag abzuziehen haben, den der Innendruck besitzen muß, um den Thorax in jene Stellung zu bringen. Den so erhaltenen verminderten Wert kann man als den Höchstwert der exspiratorisch wirksamen Druckdifferenz bezeichnen. Man kann ihn übrigens auch als Ausdruck der von der Muskulatur aufzubringenden Leistung betrachten. Denn in dem ganzen exspiratorischen Druckwert kommen zu diesem noch die elastischen Kräfte des Thorax und der Lungen hinzu. Diese aber stehen ja mit dem vermehrten Innendruck im Gleichgewicht. Ziehen wir also diesen ab, so vermindern wir den ganzen exspiratorischen Druck um den auf die elastischen Kräfte zu rechnenden Anteil und erhalten den auf die Muskeltätigkeit zu beziehenden Teil. Ebenso wird unter den gegebenen Bedingungen die Einatmung durch den Innendruck unterstützt. Eine solche ist daher nicht nur dann möglich, wenn der bei der betreffenden Stellung durch stärkste inspiratorische Anstrengung zu erzielende Druck negativ, kleiner als Atmosphärendruck ist, sondern schon dann, wenn er kleiner als der jene Stellung erzeugende Innendruck ist. Als Maß der inspiratorischen Leistungsfähigkeit können wir den algebraischen Unterschied zwischen diesem Innendruck und dem Höchstwert der inspiratorischen Saugekraft benutzen. Auch hier kann also von einem Höchstwert der inspiratorisch wirksamen Druckdifferenz gesprochen werden. Sie wird erhalten, wenn wir zu der beobachteten maximalen Saugekraft den Betrag des Innendruckes hinzuaddieren. Auch hier sind die so vermehrten Werte ein Maß der eigentlichen Muskelleistung. Denn bei der Bestimmung der ganzen Saugekraft muß hier der elastische Widerstand überwunden werden, während, wenn der Thorax durch vermehrten Innendruck in diese Stellung gebracht ist, eben dieser Innendruck den elastischen Kräften das Gleichgewicht hält. Das Entsprechende gilt für Thoraxstellungen, bei denen die Lungen weniger Luft als in der Gleichgewichtslage enthalten. Um auch für diese Verhältnisse eine quantitative Beurteilung zu gewinnen, habe ich versucht, festzustellen, welche Drucke auf der Innenfläche der Lunge gegeben werden müssen, um bei möglichst vollständig erschlaffter Atmungsmuskulatur die Lungen auf verschiedene Füllungsgrade einzustellen. Zu diesem Zweck verfuhr ich folgendermaßen:

Ich brachte mich mit Hilfe der Gasuhr in die gleichen Thoraxstellungen wie für die pneumatometrischen Messungen, maß nun aber (statt eines forzierten Atemdruckes wie oben) den Druck (Innendruck), der bei möglichster Entspannung aller Muskeln in den Luft-

wegen entsteht, wenn das Atmungssystem in der betreffenden Stellung abgesperrt ist. — Methodisch war nur die eine Abänderung getroffen, daß statt des Hg-Manometers zur genaueren Bestimmung der niedrigeren Drucke ein H_2O-Manometer verwendet und nicht am Kymographion registriert, sondern abgelesen wurde.

Es schien mir im Hinblick auf die Schwierigkeit, jeden aktiven Einfluß bei den Messungen auszuschalten, zuerst zweifelhaft, ob die Versuche brauchbare Resultate ergeben würden. Durch einige Übung war jedoch diese Schwierigkeit mit ziemlicher Sicherheit zu überwinden. Als Beweis dafür kann die große Regelmäßigkeit gelten, mit der sich die Druckwerte für gleiche Thoraxstellungen wiederholten. Auch sei bemerkt, daß die Mehrzahl der Ablesungen von einem anderen gemacht wurde, ohne daß ich selbst das Manometer sehen konnte, also auf diese Art eine Beeinflussung ausgeschlossen war.

Die Werte für die einzelnen Thoraxstellungen differierten um 0,8 bis 2,9 mm Hg bei den einzelnen Thoraxstellungen. Nach alledem glaube ich, daß man die Resultate als durchaus brauchbar bezeichnen kann.

Auch diese Versuche wurden in zwei Reihen ausgeführt, indem einmal von stärkster Inspirations-, einmal von stärkster Exspirationsstellung ausgegangen wurde und der Gleichgewichtsdruck für die Thoraxstellungen geprüft wurde, die durch Aus- bzw. Einatmung von 1000, 2000, 3000 und 4000 ccm erhalten wurden. Die erhaltenen Befunde sind in den nachstehenden beiden Reihen aufgeführt.

Tabelle III.

	Stärkste Inspiration	weniger			
Füllungsgrad der Lunge	0	1000	2000	3000	4000 ccm
Gleichgewichtsdruck	25,7	12,4	4,6	— 4,4	— 16,3 mm Hg

Tabelle IV.

	Stärkste Exspiration	plus			
Füllungsgrad der Lunge . . .	0	1000	2000	3000	4000 ccm
Gleichgewichtsdruck	— 27,6	— 9,7	— 1,9	7,9	21,6 mm Hg

Die Werte der beiden Reihen ordnen sich in der zu erwartenden Weise ineinander, wenn man beachtet, daß meine Vitalkapazität hier etwa 4400 ccm betrug[1]), daß also die Stellung, die z. B. durch Ausatmen von 2000 ccm nach tiefster Einatmung erreicht wird, die nämliche ist, wie die durch Einatmen von 2400 ccm nach tiefster Ausatmung.

[1]) Sie war durch die andauernde Übung ein wenig in die Höhe gegangen. Die Ungenauigkeit, die darin liegt, daß die hier erhaltenen Zahlen trotzdem in der erwähnten Weise mit denen der ersten Versuchsreihe kombiniert werden, ist so gering, daß sie außer Betracht bleiben darf. Wollte man sie berücksichtigen, so würden die wirksamen Druckdifferenzen sich überall noch ein wenig größer herausstellen.

Auf Grund dieser Beobachtungen habe ich nun den zunächst festgestellten und in den Abb. 1 und 2 dargestellten Druck- und Saugekräften diejenigen Beträge ab- resp. zugerechnet, die zufolge des Innendruckes von ihnen überwunden werden müssen resp. sich zu ihnen hinzuaddieren. Die so erhaltenen Werte sind in den Tabellen V und VI zusammengestellt und in den Abb. 1 und 2 durch die mit unterbrochener Linie verbundenen Punkte veranschaulicht.

Tabelle V.

	Stärkste Inspiration weniger				
Füllungsgrad der Lunge	0	1000	2000	3000	4000 ccm
Höchstwert der exspirat. Druckdifferenz	34,3	37,6	40,4	45,4	42,3 mm Hg

Tabelle VI.

	Stärkste Exspiration plus				
Füllungsgrad der Lunge . .	0	1000	2000	3000	4000 ccm
Höchstwert der inspiratorischen Druckdifferenz . . .	—48,4	—60,3	—64,1	—56,9	—39,6 mm Hg

Die unterbrochene Linie gibt also ein Bild von den eigentlich verfügbaren Atemkräften.

Aus dem Verlauf der unterbrochenen Kurve ist ersichtlich, daß die Atemkräfte bei der Mittellage des Thorax ihre Höchstwerte haben, aber bis zu beträchtlichen Abweichungen davon sich nur unerheblich ändern. Um die Bedeutung dieser Ergebnisse für das Atmen in bewegter Luft zu beurteilen, ist nur noch erforderlich, die Größe des dabei entwickelten Innendruckes zu kennen. Man kann sich hier auf gewisse, in der physikalischen Literatur vorliegende Angaben stützen (wenigstens annähernd für den speziellen Fall direkten Gegenwindes). Für kleinere Flächen (unter 0,1 m²), wie sie größer für unsere Zwecke für gewöhnlich nicht in Betracht kommen, kann folgende empirische Formel zugrunde gelegt werden:

$$p = 0{,}125\, v^2\ ^{1}),$$

d. h. der Winddruck in Kilogramm pro Quadratmeter ist ein Achtel des Quadrates der in Meter pro Sekunde gemessenen Windgeschwindigkeit[1]).

Nach dieser Formel berechnet sich für Geschwindigkeiten von 10,5 m/sek. oder 37,8 km pro Stunde ein Winddruck von 1,0 mm Hg, für 28 m/sek. oder 100,8 km pro Stunde 7,2 mm Hg, bei 35 m/sek. oder 126 km pro Stunde 11,2 mm Hg. Der Überdruck von 11,2 mm Hg würde, wenn wir nach den obigen Bestimmungen interpolieren, eine Thoraxfüllung von 3236 ccm über der maximalen Exspiration ergeben, eine Stellung, bei der sowohl die ex- wie die inspiratorischen Kräfte sich nur unerheblich von ihren normalen Beträgen unterschieden. An ein Versagen der inspiratorischen Kräfte in der vorhin berührten Weise dürfte hier also nicht zu denken sein. Und es ist danach wohl überhaupt wenig wahr-

[1]) Zitiert nach L. Dressel, Elementares Lehrbuch der Physik. 4. Aufl. S. 144.

scheinlich, daß auch die im Flugzeug bemerkbaren Atembehinderungen hierauf zurückzuführen sind. Es könnte das wohl höchstens bei noch weit größeren Eigengeschwindigkeiten vorkommen. Ob solche erreicht werden, scheint mir einigermaßen zweifelhaft, da die allerdings oft erzielten weit größeren Geschwindigkeiten wohl immer bei Fahrten mit dem Wind erhalten wurden.

Die bisherige Betrachtung ging von der Annahme aus, daß bei verändertem Innendruck der Thorax sich rein den elastischen Kräften gemäß auf eine veränderte Mittellage einstellt. Es war nun weiter zu prüfen, ob diese Voraussetzung zutrifft. Wäre das nicht der Fall, würde z. B. trotz einer Differenz zwischen Innen- und Außendruck der Thorax durch Muskelkräfte immer auf die normale Mittellage eingestellt, so könnte ja in der hierbei aufgewendeten Anstrengung der Grund der Atmungsbehinderungen gelegen sein.

Zur Prüfung dieser Frage unternahm ich Versuche an Meerschweinchen.

Das Tier wurde in eine luftdicht verschließbare Glaskammer gelegt, in der der Druck (Außendruck) beliebig geändert werden konnte, während von der Trachea aus eine Schlauchverbindung durch die Glaskammer zu einem Gadschen Volumschreiber führte, so daß der Druck über der Innenfläche der Lunge (Innendruck) Atmosphärendruck und damit unveränderlich war. Auf diese Weise konnte in weitem Umfange Druckdifferenz zwischen Außen- und Innendruck hergestellt und das Verhalten der Atmung und Thoraxstellung dabei beobachtet werden. Außer am unverletzten Tier wurden die Versuche jeweils auch nach Vagotomie und nach Tötung des Tieres vorgenommen, um einen Vergleich zu erhalten zwischen der Umstellung des Atmungssystems am unversehrten Tier und der Umstellung des Atmungssystems nach Ausschaltung aller vitalen Einflüsse, wobei allein die mechanischen (elastischen) Eigenschaften des Atmungssystems in Betracht kommen.

Die Ergebnisse der Versuche sind folgende:

Mit Auftreten einer Differenz zwischen Außen- und Innendruck erfolgt sofortige Umstellung des Thorax auf eine neue Gleichgewichtslage. Die Umstellung ist eine freie elastische, durch keine nachweisbaren vitalen Vorgänge korrigierte. Die Atmung erfolgt von der neuen Gleichgewichtslage des Thorax aus in der Regel nach dem normalen Atemtypus: Aktive Inspiration, passive Exspiration. Die Möglichkeit einer Atmung von der neuen Gleichgewichtslage aus hängt also im wesentlichen von dem Verhalten der inspiratorischen Atemkräfte für die betreffende Thoraxstellung ab. — Hiermit erscheinen die Voraussetzungen gestützt, von denen vorhin ausgegangen wurde[1]).

[1]) Andererseits zeigt sich, daß der, wie oben erwähnt, von Geigel außer acht gelassene Punkt wohl sicher von erheblicher realer Bedeutung ist, so daß seine Überlegungen auf die tatsächlichen Verhältnisse nicht anwendbar erscheinen.

Allerdings muß beachtet werden, daß diese Ergebnisse nur für kleine Versuchstiere (Meerschweinchen) festgestellt sind. Eine Nachprüfung an größeren Tieren, evtl. am Menschen, erscheint um so mehr zu wünschen, als man nach den bekannten von Hering und Breuer gefundenen reflektorischen Zusammenhängen mit einiger Wahrscheinlichkeit ein gegenteiliges Verhalten erwarten könnte. Übrigens haben Dreyer und Spannaus[1]) auch an Hunden eine prompte Verschiebung der Mittelage des Thorax bei Druckdifferenzen gefunden.

Hinsichtlich der Atmungsstörungen in stark bewegter Luft, insbesondere im schnellfahrenden Flugzeug komme ich hiernach zu folgendem Ergebnis.

Es ist sehr unwahrscheinlich, daß der Thorax immer auf die normale Mittellage eingestellt und die dazu erforderliche Muskeltätigkeit als Atmungsbehinderung empfunden wird. Seine Mittelstellung scheint sich vielmehr wie die eines unbelebten elastischen Gebildes durch den Unterschied zwischen Außen- und Innendruck zu bestimmen. Es ist aber auch sehr unwahrscheinlich, daß diese elastischen Verschiebungen einen Betrag erreichen, bei dem die Atmungsbewegungen unmöglich oder auch nur sehr erschwert werden, daß z. B. Inspirationsstellungen erreicht werden, über die hinaus eine weitere Einatmung nicht oder nur mit exzessiv großem Kraftaufwand möglich ist. Hiernach werden wir den Grund der Atembehinderung, wie mir scheint, überhaupt nicht in Verhältnissen erblicken dürfen, die dauernd bestehen, sondern in den schnellen und unregelmäßigen Wechseln, die namentlich bei böigem Wetter in hohem Maße gegeben sind. In der Tat versteht sich, daß, wenn in dem Augenblick, wo wir ausatmen wollen, gerade eine Vermehrung oder im Moment des Einatmens gerade eine Verminderung des Winddrucks stattfindet, die Atmungsbewegungen dadurch gestört werden und die Aufwendung bedeutend größerer Kräfte als normal erforderlich wird. Aber auch wenn das Phasenverhältnis etwa das umgekehrte ist, wird die Atmung erschwert und gestört werden. Denn der Wechsel des Winddruckes wird in diesem Falle dahin wirken, der Atmungsbewegung einen exzessiven Umfang zu geben, wodurch korrigierende Gegenkräfte ausgelöst werden. Mit dieser Anschauung, daß die Behinderungen wesentlich auf dem schnellen unregelmäßigen Wechseln des Winddruckes beruhen, scheint mir in gutem Einklange, daß, wie eingangs erwähnt, der subjektive Eindruck der Atmungsbehinderung in unregelmäßiger Weise wechselt, zuweilen die Ein-, zuweilen die Ausatmung erschwert erscheint.

[1]) Bruns' Beiträge zur klinischen Chirurgie **60**, 110.

Physiologisch-akustische Untersuchungen.

II. Mitteilung.

Über das diotische Schwebungsphänomen bei einem einseitigen Tauben (Acusticus-Tumor).

Von

A. Kreidl und **S. Gatscher**, Wien.

(Eingegangen am 22. April 1921.)

In unserer ersten Mitteilung über dieses Thema[1]) sind wir auf Grund neuer Untersuchungen an einseitig tauben Menschen, bei denen das Phänomen der diotischen Schwebungen nicht auftrat, zu der Schlußfolgerung gekommen, daß für die Entstehung dieses Phänomens eine beiderseitige Nervenerregung neben dem physikalischen Moment der metotischen oder inneren Überleitung des Tones von Ohr zu Ohr gefordert werden müsse.

Die Befunde an den einseitig Tauben, die uns damals zur Verfügung standen, schienen für die zentrale Entstehung diotischer Schwebungen zu sprechen. Wir haben uns trotzdem für eine endgültige Entscheidung dieser Frage nicht entschlossen, weil immerhin die Möglichkeit nicht abzulehnen war, daß der pathologische Prozeß im Ohr Veränderungen gesetzt habe, durch die die metotische Leitung beeinträchtigt wird. „Weitere Untersuchungen an Fällen mit einseitiger Taubheit", — so schrieben wir — „die mit Sicherheit oder größter Wahrscheinlichkeit auf eine reine Acusticuserkrankung (z. B. Acusticustumor) bezogen werden kann, werden uns vielleicht eine solche Entscheidung ermöglichen."

Einen solchen Fall von einseitiger Taubheit durch Tumor haben wir jüngst Gelegenheit gehabt zu untersuchen und berichten im folgenden über den Befund und das Verhalten bei der Untersuchung auf Schwebungen[2]).

M. Z. 26 Jahre, seit zwei Jahren links taub, wurde 3 Monate vor der am 11. Jan. 1921 von uns vorgenommenen Untersuchung wegen eines Tumors der linken hinteren Schädelgrube (Cholesteatom an der hinteren Fläche der Pyramide) operiert, ohne daß am Gehörorgan selbst ein Eingriff vorgenommen wurde.

Otologischer Befund: Rechts otoskopischer Befund und Cochlearisfunktion normal; links Mittelohr normal, taub.

---

[1]) Dieses Archiv **185**, H. 4/6, S. 165.

[2]) Alle Untersuchungen, auch die in der früheren Mitteilung, wurden mit Stimmgabel *e* ausgeführt.

Stimmgabelprüfung:

1. Der Ton der auf der Scheitelmitte aufgesetzten Stimmgabel *e* wird rechts lokalisiert.

2. Die Patientin erkennt rechts deutlich geringe Höhendifferenzen von Tönen.

3. Rechts werden monotisch die Schwebungen deutlich erkannt.

4. Bei diotischer Zuleitung werden keine Schwebungen erkannt.

Aus diesem Befunde geht hervor, daß diese Patientin sich ebenso verhält wir unsere in der ersten Mitteilung zitierten einseitig Tauben. Auch bei ihr, bei der der Krankheitsprozeß in der hinteren Schädelgrube gelegen ist und durch Zerstörung des Nerven zur Taubheit geführt hat, fehlt das diotische Schwebungsphänomen.

Bei diesem Fall ist die Möglichkeit einer physikalischen Überleitung des Tones der stark angeschlagenen *e*-Gabel noch weniger in Abrede zu stellen als bei den früheren. Wenn nun bei ihm das Phänomen fehlt, so müssen wir wohl mit besonderem Nachdruck an der in der ersten Mitteilung ausgesprochenen Ansicht festhalten, daß für das Auftreten des Phänomens die Erregungsfähigkeit beider Hörapparate notwendig ist.

Für diese Annahme spricht das Experiment von Thompson, wo durch beiderseits unterschwellige Töne das Schwebungsphänomen ausgelöst wird, ebenso wie jener Versuch, wo dies der Fall ist, wenn der Ton einer Seite unterschwellig ist. In beiden Versuchen muß man annehmen, daß der unterschwellige Ton im Gehörorgan doch zu einer Erregung führt, wenn auch keine bewußte Tonempfindung vorhanden ist, und daß diese Erregung zentral die von einer Tonempfindung begleitete Erregung des anderen Ohres beeinflußt. Die Tatsache, daß bei dem hier mitgeteilten Fall das diotische Schwebungsphänomen auch bei Anwendung starker Töne fehlt, spricht im Zusammenhang mit der eben vorgebrachten Analyse der beiden zitierten Versuche geradezu gegen die von andern Autoren vertretene Ansicht, daß dieses Phänomen ausschließlich durch innere Schallüberleitung zustande kommt.

Der an dieser einseitig Tauben erhobene Befund ist auch geeignet, einem Einwande zu begegnen, der den Thompsonschen Versuch wie folgt erklären will.

Man könnte annehmen, daß im Versuch von Thompson die Schallwellen außerhalb des Schädels zur Interferenz kommen, und daß die dadurch entstehenden Intermissionen zur Perception gelangen, wenn auch die einzelnen unterschwelligen Töne nicht gehört werden. Gegen eine solche Annahme spricht das Verhalten der einseitig Tauben, bei denen physikalisch die Möglichkeit zur Entstehung einer Interferenz der Schallwellen außerhalb des Schädels ebenso vorhanden ist, die also, wenn die als Einwand bezeichnete Erklärung des Thompsonschen Versuches zutreffend wäre, diotisch Schwebungen hören müßten.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.)

Über inverse Herzwirkungen parasympathischer Gifte.

Von

Richard Kolm und **Ernst P. Pick.**

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende.)

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. April 1921.)

Die bisherigen Untersuchungen [Kolm und Pick[1]), Amsler[2])] haben ergeben, daß die beiden Nervenapparate, welche die Herzaktion beeinflussen, nicht, wie man von vornherein hätte annehmen können, in der Anspruchsfähigkeit ihrer Endapparate voneinander unabhängig sind, sondern in einem strengen gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis stehen. Die Erregbarkeit der beiden Herznerven wird demnach nicht allein durch einen zentralen Regulationsmechanismus beherrscht, sondern auch durch einen peripheren, im Erfolgsorgan selbst gelegenen, der, wie sich experimentell zeigen läßt, für die Wirkung der Herzgifte von größter Bedeutung ist. In früheren Arbeiten wurde an isolierten Froschherzen gezeigt, daß das Herz sowohl nach Erregung des Vagus wie auch nach Lähmung des Sympathicus auf sympathicotrope Gifte so reagiert, wie es sonst nur auf vagotrope Mittel anspricht.

Im folgenden soll gezeigt werden, daß auch die Erregbarkeitssteigerung der sympathischen Herznervenendigungen eine Wirkungsänderung der vagalen Herzgifte herbeiführt. Die Beziehungen der Erregbarkeit der sympathischen Nervenendapparate zum Kalkgehalt der Nährlösung wurden von uns in einer vorhergehenden Untersuchungsreihe festgestellt, aus welcher hervorgeht, daß die Empfindlichkeit genannter Nervenendigungen ihren adäquaten chemischen Reizen gegenüber bei relativem Kalküberschuß wesentlich zunimmt. Über den Einfluß von Kalksalzen auf die chemische oder elektrische Erregbarkeit des Herzvagus liegen in der älteren und jüngeren Lite-

[1]) R. Kolm und E. P. Pick, Über Änderung der Adrenalinwirkung nach Erregung der vagalen Endapparate. Arch. f. d. ges. Physiol. **184**, 79. 1920. — Dieselben, Über die Bedeutung des Calciums für die Erregbarkeit der sympathischen Herznervenendigungen. Arch. f. d. ges. Physiol. **189**, 137. 1921.

[1]) C. Amsler, Über inverse Adrenalinwirkung. Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 86. 1920.

ratur eine Reihe von Arbeiten vor [Busquet und Pachon[1]), Fröhlich und Chiari[2]), O. Loewi[3]), Fr. Kraus[4])], auf welche bereits von dem einen von uns in einer früheren Mitteilung eingegangen worden ist[5]). Hinzuzufügen wären noch die inzwischen erschienenen Abhandlungen von Zondek[6]) und Kirste[7]), die u. a. in ähnlicher Weise wie O. Loewis[8]) frühere Untersuchungen die Beziehungen von Kalksalzen zur Muscarinwirkung auf das Froschherz zum Gegenstande hatten; diese Autoren kamen zu dem Ergebnisse, daß der Muscarinstillstand des Froschherzens durch Kalksalze aufgehoben werden könne. In einer weiteren Mitteilung zeigte Zondek, daß auch die Arsen- und Chininschädigung des Froschherzens durch Kalksalze zu verhindern sei, und folgert daraus einen Antagonismus zwischen Kalk und den genannten Giften. Für die genauere Analyse dieser Erscheinungen müssen indes eine Reihe von Beobachtungen berücksichtigt werden, welche in den genannten Arbeiten Zondeks anscheinend übersehen worden sind. Vor allem handelt es sich um die Feststellung, welche Herzqualitäten von den angewandten Giften vorwiegend geschädigt werden und ob die durch Kalkzusatz hervorgerufene Herztätigkeit tatsächlich eine normale ist. Es ist bekannt, daß eine Reihe von Giften, welche den Herzvagus erregen, gleichzeitig eine Reizleitungsstörung verursachen, wodurch ähnlich wie nach der Atrioventrikularligatur (Stannius II) das Auftreten der Kammerautomatie begünstigt wird [Fröhlich und Pick[9])]; aber auch eine größere Anzahl anderer, nicht vagal wirkender

[1]) Busquet et Pachon, Journ. de physiol. et de pathol. gén. **11**, 807 und 851. 1909 und Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **66**, 3, 127; **66**, 6, 247; **66**, 9, 384 und **66**, 17, 779; **66**, 21, 958.

[2]) R. Chiari und A. Fröhlich, Zur Frage der Nervenerregbarkeit bei der Oxalatvergiftung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **66**, 110. 1911. Dieselben Erregbarkeitsänderung des vegetativen Nervensystems durch Kalkentziehung. Ebenda **64**, 214. 1911.

[3]) O. Loewi, Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie des Hervagus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **70**, 343. 1912.

[4]) Fr. Kraus, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 8, S. 201.

[5]) E. P. Pick, Über paradoxe Wirkungen von Herzgiften und ihre Ursachen. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 50.

[6]) S. G. Zondek, Über die Bedeutung der Calcium- und Kaliumionen bei Giftwirkungen am Herzen. I. u. II. Mitt. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **87**, 342. 1920 und **88**, 158. 1920.

[7]) H. Kirste, Über den Synergismus von Atropin und Blutserum am muscarinvergifteten Froschherz. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **89**, 106. 1921.

[8]) O. Loewi, Über die Wirkung von Muscarin auf das nicht oder unzureichend gespeiste Froschherz und die Gegenwirkung von Calciumsalz. Zentralbl. f. Physiol. **19**, 593. 1905.

[9]) Fröhlich und Pick, Untersuchungen über die Giftfestigkeit des Reizleitungssystems und der Kammerautomatie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **84**, 250. 1918. — Dieselben, Unwirksamkeit der Stanniusligatur am Froschherzen unter dem Einflusse parasympathischer Gifte. Ebenda **84**, 267. 1918.

Substanzen verursachen beim Frosch eine „Herzlähmung", welche auf einer Unterbrechung der Reizleitung beruht, während der automatische Kammerapparat, wie dies aus früheren Versuchen von Fröhlich und Pick hervorgeht, völlig intakt bleibt und leicht geweckt werden kann; zur ersteren Gruppe gehört u. a. Muscarin, zur zweiten Chinin und seine Derivate. Es werden daher alle Reize, welche die Kammerautomatie wecken, bei ungenügender Registrierung der Vorhofstätigkeit scheinbar eine normale Herzaktion hervorrufen, während in Wirklichkeit bloß die Kammer selbsttätig arbeitet und die Vorhöfe entweder stillestehen oder unabhängig von der Kammer schlagen. Da die Kalksalze, wie schon lange bekannt ist (Rothberger und Winterberg, Fröhlich und Pick), die tertiären Ventrikelzentren kräftig erregen, so ist es naheliegend, daß die von Zondek angenommene Aufhebung der Wirkung von Muscarin, Arsen und Chinin nur eine scheinbare ist, während in Wirklichkeit nur eine Erweckung der Kammerautomatie durch Kalksalze vorliegt. In Übereinstimmung mit der Auffassung, daß es sich nicht um einen gegenseitigen Antagonismus zwischen Kalk und Muscarin handle, steht auch der ältere Befund von O. Loewi, daß eine regelmäßige Folge der Kalkinjektion am Froschherzen während der Pilocarpin- und Muscarinwirkung nur eine Hebung des Kontraktionsvermögens sei.

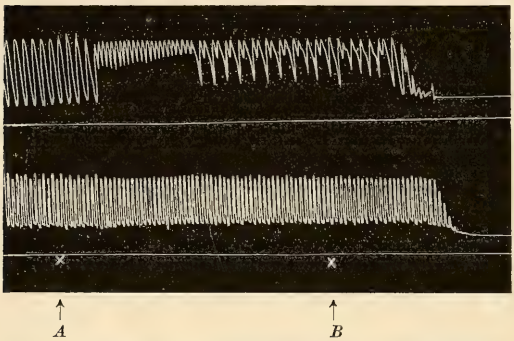


Abb. 1. Rana escul. (Winterfrosch). Straubsche Versuchsanordnung. Kalifreier Ringer. Obere Zeile Kammer, untere Zeile Vorhof. Bei *A* Zusatz von 0,05 ccm einer 0,5 proz. $CaCl_2$-Lösung: Einsetzen einer kurzdauernden Kammercontractur; nach Lösen derselben wird 0,1 ccm einer Acetylcholinlösung 1 : 10 000 hinzugefügt (bei *B*): nach einiger Zeit diastolischer Vorhof- und Ventrikelstillstand. (Von links nach rechts zu lesen).

In den hier mitzuteilenden Versuchen wurde die Eigenschaft der Kalksalze verwendet, die sympathischen Herznervenendigungen erregbarer zu machen, um festzustellen, wie selektiv vagotrope Gifte — Acetylcholin, Muscarin und Pituitrin — ein derartig sympathisch sensibilisiertes Herz beeinflussen. Unsere Versuche wurden im Sommer 1919 und 1920 an kräftigen Esculentenherzen in der Straubschen Versuchsanordnung durchgeführt. Die im Winter angestellten Kontrollversuche ergaben, daß die Herzen dieser meist schlecht genährten Frösche sich anders verhielten, indem sich keine befriedigende Sensibilisierung des Sympathicus durch Kalksalze herbeiführen ließ. In-

wieweit der bei Winterfröschen stark entwickelte Vagustonus an diesen Verhältnissen ursächlich beteiligt ist, mag hier dahingestellt bleiben; zweifellos ist aber auch der Zustand der Herzmuskulatur für den Erfolg der Kalkwirkung maßgebend. Tatsache ist, daß an derartigen Winterfröschen oder an Tieren in der Laichperiode, bei denen durch Kalkanreicherung selbst eine sehr deutliche Contracturbereitschaft auszulösen war, die diastolische Wirkung vagotroper Gifte, wie Acetylcholin, zum Unterschiede zu unseren Sommerfröschen durch Kalk nicht gehemmt werden konnte (siehe Abb. 1)[1]).

I. Wirkung von Acetylcholin, Muscarin und Piutitrin bei Kalküberschuß an Sommerfröschen.

Bekanntlich führt Acetylcholin an einem in normaler Ringerlösung schlagenden Esculentenherzen in Konzentrationen von 1—10 Millionen fast augenblicklich einen diastolischen Stillstand herbei, welcher durch die heftige Erregung der vagalen Herznervenendigungen bedingt wird und durch Atropin sofort aufzuheben ist. An dem Stillstand beteiligen sich sowohl die Vorhöfe als auch die Kammer, und zwar in der Weise, daß in der Regel die Vorhöfe samt Sinus ihre Tätigkeit gleichzeitig mit der Kammer einstellen; nicht selten geschieht es jedoch, daß trotz völligen Vorhofsstillstandes die Kammer scheinbar unverändert weiterschlägt; sie ist dann bei genauer Betrachtung zumeist sowohl inotrop als auch chronotrop geschädigt, vermag aber in dem neuen Rhythmus regelmäßig zu schlagen: es haben eben unmittelbar im Anschluß an den Vorhofsstillstand die automatischen motorischen Kammerzentren die Führung übernommen, wie dies häufig nach Einwirkung auch anderer vagaler Gifte beobachtet werden kann.

Ganz anders aber stellt sich die Acetylcholinwirkung bei völligem Mangel der Kaliumsalze und Überwiegen der Kalksalze dar; für diese Versuche werden die anfangs unter normaler Ringerlösung schlagenden Herzen mit kaliumfreier Nährlösung gespeist entweder bei normalem oder um das Zwei- bis Dreifache erhöhtem Kalkgehalt. Der Überschuß an Calciumsalzen bewirkt, solange noch Spuren von Kaliumsalzen im Herzen zurückbleiben, eine Verstärkung und Verlängerung der Kammersystole bei kräftig schlagenden Vorhöfen; meist ist dann eine gleich-

[1]) Auf diesen Unterschied der verschiedenen Froschherzen je nach Jahreszeit und Ernährungszustand dürften auch die abweichenden Versuchsergebnisse zurückzuführen sein, die manchmal bei Anwendung verschiedener Ionen erhalten werden. So z. B. reagieren schwach schlagende Vorhöfe, wie wir uns bei Herzen schlecht genährter Winterfrösche überzeugen konnten, ganz anders auf Kalisalze als kräftig schlagende Vorhöfe gut genährter Sommerfrösche, indem die ersteren häufig negativ inotrop, letztere hingegen stets positiv reagieren. (Siehe F. B. Hofmann, Die Ursache des Stillstandes nach der ersten Stanniusschen Ligatur Zeitschr. f. Biol. 72, 229. 1920.)

zeitige Entwicklung von Halb- und Einviertelrhythmus (zwei oder vier Vorhofschläge auf einen Ventrikelschlag) zu beobachten (Stadium I). Wird in diesem Stadium der verstärkten Kammertätigkeit Acetylcholin (entweder in destilliertem Wasser oder in kaliumfreiem Ringer gelöst) in Dosen zugesetzt, welche unter normalen Bedingungen einen vagalen Herzstillstand hervorrufen, so geht die Kammer unter allmählicher Abnahme der Diastole in eine völlige Contracturstellung über (siehe Abb. 2); niemals läßt sich beobachten, wie von vornherein zu vermuten wäre, daß die durch Kalk gesetzte Contracturbereitschaft der Kammer aufgehoben würde. Ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen der durch Acetylcholin in normaler Ringerlösung und bei Kalküberschuß hervorgerufenen Herzwirkung liegt auch

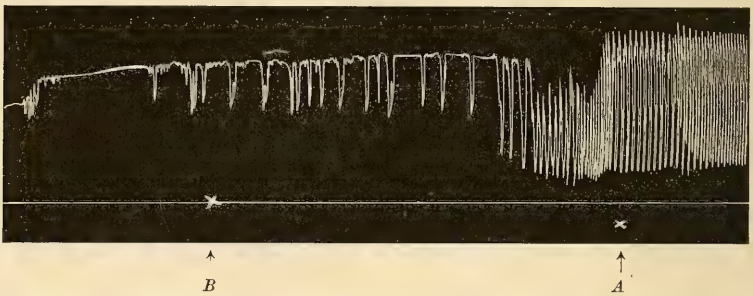


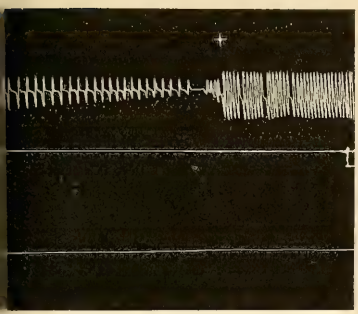
Abb. 2. Rana escul. (Sommerfrosch). Versuchsanordnung wie bei Abb. 1. Kalifreier Ringer. Bei *A* 0,1 ccm Acetylcholin 1 : 10 000: die Kammer geht in Contracturstellung über, welche durch Zusatz von 0,2 ccm einer 0,1 proz. Lösung von Atropin. sulfur. nicht aufgehoben wird. (Von rechts nach links zu lesen).

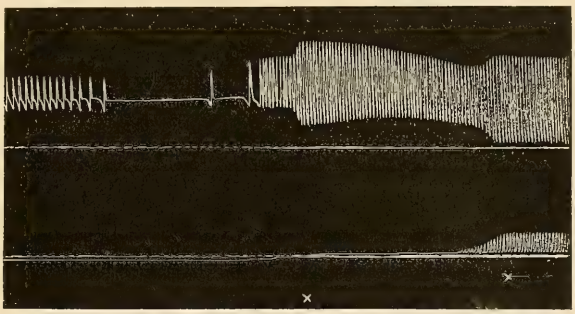
im Verhalten der Vorhöfe. Während unter normalen Bedingungen Acetylcholin gleichzeitig mit dem Ventrikel auch die Vorhöfe stillestellt, schlagen in unserem Falle die Vorhöfe eine Zeitlang weiter auch dann noch, wenn der Ventrikel bereits maximal systolisch eingestellt ist (vgl. Abb. 5). Erst allmählich, wenn die Vorhöfe den durch die Verkleinerung des Kammerraumes gesetzten Widerstand nicht mehr überwinden können, erlahmen sie und stellen ebenfalls ihre Tätigkeit ein.

Mitunter kommt es bereits vor dem Acetylcholinzusatz infolge des Kalküberschusses zu Vorhofsstillstand; wird in diesem Stadium das Herz unter Acetylcholinwirkung gesetzt, so zieht sich trotz Aussetzens der Vorhofstätigkeit die Herzkammer zusammen; doch ist in diesen Fällen die Ventrikelcontractur niemals so stark wie bei kräftig arbeitenden Vorhöfen (siehe Abb. 3a, b). Aber selbst dann, wenn durch Kalkzusatz der Ventrikel bei tätigem Oberherzen in Contractur übergegangen ist und Acetylcholin die Vorhöfe stillegestellt hat, wird die ausgebildete Ventrikelcontractur, wiewohl die Vorhofstätigkeit aufgehoben ist, nicht wesentlich abgeschwächt. Aus diesen Beobachtungen könnte ge-

schlossen werden, daß das Oberherz an der Ausbildung der Contractur keinerlei Anteil nimmt; aus den später mitzuteilenden Versuchen ist jedoch zu ersehen, daß dieser Schluß wenigstens für den abgeschnürten Ventrikel nicht zu Recht besteht.

Das Stadium verstärkter Kammertätigkeit tritt auf Calciumzusatz nur dann ein, wenn noch Spuren von Kaliumsalzen im Herzmuskel vorhanden sind; werden letztere durch fortgesetztes Waschen mit kalifreier Ringerlösung vollständig entfernt, so erfolgt auf Zusatz von Calciumchlorid infolge Abschwächung der Sinusimpulse und Unterbrechung der Reizleitung ein diastolischer Kammerstillstand, während die Vorhöfe weiterschlagen [Stadium II der Kalkwirkung[1])]. Wird





C B A

Abb. 3b. Abb. 3a.

Abb. 3a. Straubherz (Sommerescul.) mit kalifreiem Ringer; oben Ventrikel, unten Vorhöfe. Bei *A* stellt sich nach Zusatz von 0,05 ccm 1 proz. $CaCl_2$-Lösung die Kammer leicht systolisch ein, während die Vorhöfe stille stehen, bei *B* 0,2 ccm Acetylcholinlösung 1 : 10000: Die Kammersystole nimmt zu; nach kurzdauerndem Stillstand in Mittelstellung Entwicklung von Kammerautomatie.

Abb. 3b. Fortsetzung von 3a. Bei fortdauernder Kammerautomatie wird durch neuerlichen Acetylcholinzusatz (bei *C*) in der gleichen Dosis, wie früher, die Systole abermals verstärkt. (Von rechts nach links zu lesen.)

nunmehr Acetylcholinlösung in der gleichen Menge wie in den früher beschriebenen Versuchen zugesetzt, so ist zunächst keinerlei Wirkung zu beobachten; der Ventrikel verharrt weiter in diastolischer Erschlaffung, während die Vorhöfe ihre Tätigkeit weiterbehalten. Da die Kammermuskulatur ihre mechanische Erregbarkeit trotz des diastolischen Stillstandes beibehält, genügt nunmehr ein schwacher mechanischer Reiz, wie das Berühren der Kammer, eine Kontraktion auszulösen, welche in der Regel die sofortige Entwicklung einer Dauercontractur zur Folge hat (Abb. 4).

Ähnliche Wirkungen, wie mit Acetylcholin, konnten wir auch mit anderen, vagal wirkenden Giften, wie mit Muscarin und Pituitrin,

[1]) Kolm und Pick, Die Bedeutung des Kaliums für die Selbststeuerung des Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 237. 1920.

erzielen (Abb. 5a u. b und Abb. 6). Wir sehen hier, daß durch Ionenverschiebung zugunsten des Calciums das Herznervensystem derart beeinflußt wird, daß nunmehr chemische vagale Reize auf die Herzkammer von der Norm völlig abweichende Wirkungen ausüben; an Stelle des diastolischen Herzstillstandes entwickelt sich in direkter Umkehr eine langdauernde systolische Einstellung der Kammer. In der früher erwähnten Untersuchungsreihe über die Beziehung der Kalksalze zur Erregbarkeit des Herzsympathicus wurde gezeigt, daß die Adrenalinkammercontractur nach Kalkvorbehandlung als Ausdruck einer Sympathicuserregung aufzufassen sei im Gegensatz zu der durch Kalisalze ausgelösten Ventrikelcontractur, an welcher die sympathischen Herznervenendigungen anscheinend unbeteiligt sind; in beiden Fällen

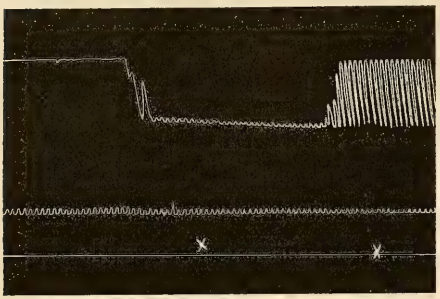


Abb. 4. Straubherz (Sommerescul.) unter kalifreiem Ringer; oben Kammer unten Vorhöfe. Nach Zusatz von 0,15 ccm einer 1 proz. $CaCl_2$-Lösung (bei *A*) steht die Kammer diastolisch still, während die Vorhöfe weiter schlagen: bei *B* werden 0,2 ccm Acetylcholinlösung 1:10 000 der Nährlösung zugefügt und mit ihr vorsichtig gemischt: es erfolgt ein Kammervorschlag, worauf die Kammer in eine einige Minuten währende Contractur übergeht, die Vorhöfe schlagen zunächst unverändert; erst allmählich stehen sie still. (Von rechts nach links zu lesen.)

war die Tätigkeit der Vorhöfe von wesentlichem Einfluß. Es war nunmehr festzustellen, welcher Art die hier beschriebenen Contracturphänomene angehören.

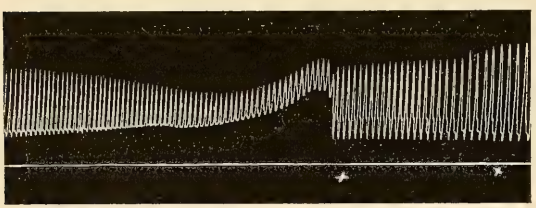


Abb. 5b.

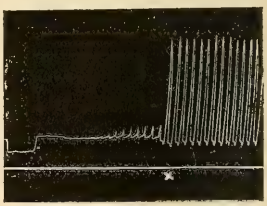


Abb. 5a.

Abb. 5a. Straubherz. Sommerescul. in normaler Sommer-Ringer-Lösung. Muskarinstillstand durch 0,1 ccm Muskarinlösung bei *A*.

Abb. 5b. Fortsetzung von 5a. Nach Ersatz der Ringerlösung durch kalifreien Ringer ruft die gleiche Muskarinmenge, wie früher (bei *C*) nach vorhergehendem Zusatz von 0,1 ccm 0,1 proz. $CaCl_2$-Lösung (bei *B*) ohne Aussetzen der Kammertätigkeit eine sich allmählich lösende Ventrikelcontractur hervor. (Von rechts nach links zu lesen.)

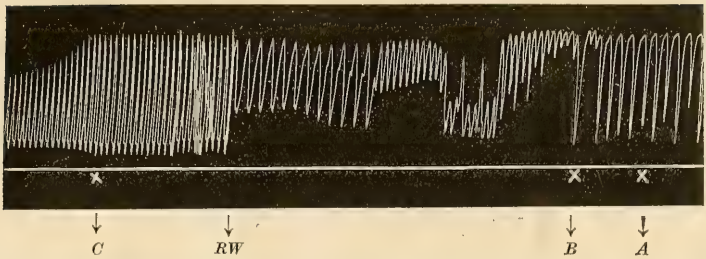


Abb. 6. Straubherz (Sommeresculenta) in kalifreiem Ringer; bei *A* Zusatz von 0,1 ccm $CaCl_2$ in 0,1 proz. Lösung; bei *B* 0,05 ccm Pituitrin (Parke, Davis & Co.): die durch vorhergehenden Kalküberschuß in Contracturbereitschaft versetzte Kammer verfällt in systolischen Krampf und bleibt nach kurz vorübergehendem, leicht diastolischen Abfall in Contracturstellung. Bei *RW* bedingt Ersatz der kalifreien Ringerlösung durch eine Normal-Ringerlösung wieder normale Ventrikeltätigkeit; bei *C* Zusatz der gleichen Pituitrinmenge, wie vorher: sofort setzt die typische negativ inotrope Wirkung ein. (Von rechts nach links zu lesen.)

II. Analyse der Acetylcholincontractur.

Für die Deutung der eben geschilderten Versuchsergebnisse kam vor allem in Frage, in welcher Weise unser Contracturphänomen beeinflußbar ist einerseits durch Gifte, welche die vagalen, andererseits durch solche, welche die sympathischen Nervenendigungen lähmen, ferner ob an ihm das Oberherz wesentlich beteiligt ist. Zu diesem Zwecke wurden die Herzen sowohl vor wie nach Acetylcholinzusatz unter Atropinwirkung gesetzt. Während unter normalen Bedingungen der durch Acetylcholin hervorgerufene diastolische Herzstillstand sofort aufgehoben wird, hindert Atropin weder das Zustandekommen der Contracturstellung des gekalkten Ventrikels, noch vermag es die eingetretene Contractur aufzuheben (s. Abb. 2). Mitunter sieht man wohl, daß nach Atropinzusatz zu der in systolischem Krampf verharrenden Kammer schwache Pulse auftreten, ohne aber daß ihre Fußpunkte die ursprüngliche Abszisse erreichen. Aus der Unwirksamkeit des Atropins gegenüber der Acetylcholincontractur geht wohl hervor, daß die letztere von vagalen Impulsen völlig unabhängig ist und daß ihr Zustandekommen auf ganz anderen Ursachen beruhen müsse als auf der Vaguserregung. Schon der Umstand, daß Acetylcholin an der durch Kalk erzeugten Contracturbereitschaft der Kammer nichts ändert, spricht dafür, daß die vagalen Nervenendigungen der gekalkten Kammer ihre Anspruchsfähigkeit für chemische Reize eingebüßt haben.

Ganz anders wird die beschriebene Acetylcholinwirkung durch Lähmung der sympathischen Nervenendigungen beeinflußt. Wird ein Herz mit Dosen von Ergotamin (Sandoz) vergiftet, die an sich noch keine Änderung der Inotropie hervorrufen, so vermag Acetyl-

cholin den in gewohnter Weise gekalkten Ventrikel nicht in Contracturstellung überzuführen. Aus dieser Tatsache läßt sich der Schluß ziehen, daß die Kalk-Acetylcholin-Contractur ebenso wie die Kalk-Adrenalin-Contractur eine unmittelbare Folge der Erregung sympathischer Nervenelemente ist. Wir müssen demnach annehmen, daß durch Kalküberschuß gleichzeitig mit einer Erregbarkeitssteigerung des Sympathicus eine Herabsetzung der vagalen Empfindlichkeit hervorgerufen wird, so daß unter normalen Bedingungen vagotrop wirkende Gifte ihren Wirkungscharakter völlig ändern und eine inverse Wirkung auslösen; es sind somit diesen Giften auch sympathicotrope Eigenschaften zuzuschreiben, welche unter normalen Bedingungen latent bleiben. Auf diese Weise kommt an Stelle der diastolischen Herzwirkung von Acetylcholin, Muscarin und Pituitrin eine systolische zustande.

Auf die Bedeutung des Oberherzens für die Entwicklung der Contracturstellung wurde von Fröhlich und Pick[1]) bereits hingewiesen; in eigenen Versuchen konnten wir feststellen, daß die Kali-Kalk-Contractur an die vom Oberherzen ausgehenden Impulse gebunden ist, und auch für die Adrenalin-Kalk-Contractur ist es wahrscheinlich, daß eine kräftige Oberherztätigkeit die Vorbedingung für deren Entfaltung ist. Da sich die Kalk-Acetylcholin-Contractur auch an Herzen entwickelt, welche infolge Kalkvorbehandlung und Kalimangels eine Reizleitungsstörung aufweisen, konnte erwartet werden, daß sie an der völlig isolierten Kammer ebenfalls auszulösen wäre. Diesbezügliche Versuche, welche an Herzen angestellt worden sind, an denen die Kammer durch Ligatur an der Atrioventrikulargrenze (Stannius II) abgeschnürt worden war und automatisch schlug, ergaben, daß in diesen Fällen niemals eine Contractur auszulösen ist. Die vom Oberherzen völlig isolierte Kammer verhält sich demnach anders als ein Ventrikel, welcher mit dem Oberherzen durch eine, wenn auch geschädigte Reizleitung verbunden ist, so daß auch hier mit Wahrscheinlichkeit angenommen werden muß, daß an der Acetylcholincontractur das Oberherz beteiligt ist.

Schlußsätze.

1. An isolierten Herzen von Sommeresculenten, welche mit einer kalkreichen Nährlösung gespeist sind, vermögen vagale Gifte — Acetylcholin, Muscarin und Pituitrin — keinen diastolischen Stillstand hervorzurufen; Herzen von Winterfröschen reagieren trotz Kalkvorbehandlung auf oben genannte Gifte in normaler Weise.

[1]) Fröhlich und Pick, Über Contractur des Froschherzens. Zentralbl. f. Physiol. **33**, Nr. 7/8. 1919.

2. Acetylcholin, Muscarin und Pituitrin lösen an Sommeresculentenherzen nach Vorbehandlung mit Calciumchlorid bei vollständigem oder teilweisem Mangel an Kaliumsalzen eine Contracturstellung der Kammer aus; diese vagalen Gifte sind nicht imstande, die durch Calcium gesetzte Contracturbereitschaft aufzuheben.

3. Die Kalk-Acetylcholin-Contractur kann weder durch Vorbehandlung des Herzens mit Atropin verhindert werden, noch wird eine bereits ausgebildete Contractur durch Atropin aufgehoben; das Zustandekommen der Contractur ist daher vom vagalen Nervenendapparat unabhängig.

4. Nach Lähmung der sympathischen Herznerven durch Ergotamin ist die Acetylcholincontractur nicht auszulösen; sie ist demnach als eine Folge der Erregung des durch Kalk überempfindlich gewordenen Herzsympathicus aufzufassen.

5. Den vagalen Giften kommen in der Norm latent bleibende sympathicotrope Eigenschaften zu, welche unter den besonderen, hier gegebenen Bedingungen zutage treten.

6. Die Acetylcholincontractur kommt an der durch Abschnürung in der Atrioventrikulargrenze isolierten Kammer nicht zustande.

Über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Gefäße.

Von

Edgar Atzler und Gunther Lehmann.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Greifswald.)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. April 1921.)

Inhaltsübersicht:

Bisherige Literatur (S. 118).
I. Experimenteller Teil (S. 122).
a) Vergleichende Betrachtung der Empfindlichkeit der mikroskopischen Capillarbeobachtungsmethode und der Methode der Tropfenzählung (S. 122).
b) Methode (S. 123).
c) Festlegung der Resultate (S. 125).
II. Versuchsergebnisse (S. 127).
III. Besprechung der Ergebnisse (S. 131).

Die vorliegende Studie behandelt die Frage des Einflusses von Säure und Lauge auf die Weite der Blutgefäße. Dieses Problem ist zwar schon des öfteren bearbeitet worden, aber einerseits stehen die von den verschiedenen Autoren gewonnenen Resultate zueinander zum Teil in scharfem Gegensatz, andererseits ist, soweit wir aus der Literatur ersehen können, die Wasserstoffionenkonzentration noch nicht systematisch berücksichtigt worden. Wir werden aber sehen, daß die Abhängigkeit der Gefäßweite von der Wasserstoffionenkonzentration uns einen guten Einblick in den Mechanismus der Vasomotion unter dem Einfluß saurer Stoffwechselprodukte gewährt.

Die hierhergehörigen Durchblutungsversuche der Autoren lassen sich in zwei Kategorien einteilen: erstens in solche, bei denen eine der gebräuchlichen isotonischen Salzlösungen Verwendung findet, und zweitens in solche, bei denen Blut durch die zu untersuchenden Organe hindurchgeleitet wurde.

Im Interesse einer klaren Darstellung berücksichtigen wir zunächst nur die erste Gruppe von Arbeiten, bei denen eine Salzlösung zur Verwendung kam. Da ist zunächst die klassische Arbeit von Gaskell[1]) zu nennen, die allen folgenden Forschern auf diesem Gebiete als Aus-

[1]) Gaskell, Journ. of physiol. **3**, 62. 1880—1883.

gangspunkt diente. Gaskell arbeitete an Fröschen mit zerstörtem Zentralnervensystem. Durch eine in die rechte Aortenwurzel eingebundene Kanüle floß bei abgebundenem linken Bogen unter einem Druck von 25 cm Wasser eine 0,75 proz. Kochsalzlösung in das Gefäßsystem hinein und gelangte entweder aus dem eröffneten Sinus venosus oder aus der incidierten Abdominalvene wieder nach außen. Dabei wurde ein geeignetes Gefäß im Musc. mylohyoideus mikroskopisch beobachtet und die Wirkungen untereinander verglichen, die der Zusatz von Säure oder Lauge zur Kochsalzlösung hervorbrachte (1 Teil NaOH zu 10000 Teilen Salzlösung bzw. 1 Teil Milchsäure zu 13000 Teilen Salzlösung).

Bei der grundlegenden Bedeutung dieser Versuche erscheint es angebracht, die Gaskellschen Resultate an Hand einer Kurve zu erörtern, die wir unter Berücksichtigung der Protokolle dieses Autors gezeichnet haben (Abb. 1). Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten angegeben, während die Höhe der Ordinaten der jeweiligen Gefäßweite, wie sie am Okularmikrometer beobachtet wurde, entspricht (1 Teilstrich $= {}^{1}/_{120}$ mm). Die Breite der Arterie beträgt zu Beginn des Versuches fünf Teilstriche. Auf die erste Erweiterung des Gefäßrohres nach dem Eintritt der Milchsäure möchten wir auf Grund unserer Erfahrungen nicht allzuviel geben. Denn zu Beginn einer Durchspülung muß sich der Tonus der Gefäße den neuen Druckverhältnissen usw. erst anpassen[1]). Aus dem weiteren Verlauf der Kurve ersieht man, daß Alkali die Arterie vollständig verschließt; durch die nachfolgende reine Kochsalzlösung kann dieser Verschluß zunächst noch nicht vollständig gelöst

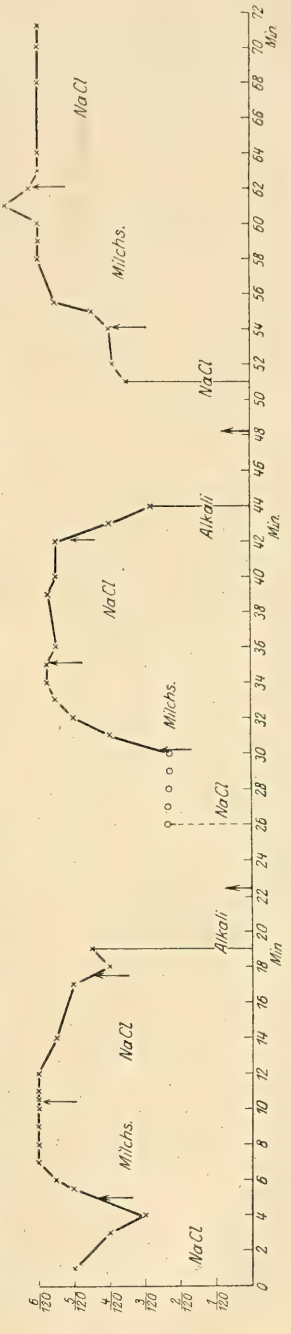


Abb. 1.

[1]) Dazu kommt noch, daß die weiter unten zu besprechende physiologische Laugencontractur beseitigt wird.

werden, wohl aber durch die nun folgende Milchsäure, welche die Alkaliwirkung neutralisiert. Das Gefäßrohr dilatiert sich eine Spur über den Anfangswert; auf dieser Weite erhält es sich auch während der nun folgenden Kochsalzdurchspülung. Die sich anschließende Alkaliwirkung besteht wiederum in einem maximalen Kontraktionszustand, dessen Lösung durch reine Kochsalzlösung nur mangelhaft, durch Milchsäure aber prompt gelingt.

Der Ansicht von Gaskell, daß die Milchsäure eine direkte Vasodilatation bedingt, können wir uns auf Grund seiner Versuche nicht ohne weiteres anschließen. Die kontrahierende Wirkung der Lauge hingegen wird wohl allgemein anerkannt werden. Benutzt man zur Herstellung der Gaskellschen Laugenkochsalzlösung eine 33 proz. Natronlauge, die man nach der oben erwähnten Vorschrift der Kochsalzlösung zusetzt, so erhält man eine $[H^{\cdot}]$ von $1{,}88 \cdot 10^{-11}$. Die Wasserstoffionenkonzentration der verwendeten Milchsäuremischung beträgt $1{,}83 \cdot 10^{-5}$. Gaskell verglich also eine Lösung mit hoher $[OH']$ mit einer solchen von immerhin nur geringer $[H^{\cdot}]$. Aus unseren eigenen Versuchen geht nun hervor, daß die Milchsäurelösung bei Gaskell keine Wirkung ausüben konnte, während die Laugenlösung auch bei uns eine starke Vasokonstriktion herbeiführte. Die erweiternde Wirkung der Milchsäure in den Gaskellschen Versuchen scheint also durch den Wechsel der Perfusionsflüssigkeiten vorgetäuscht zu sein.

Diese Deutung der Gaskellschen Versuche findet eine wesentliche Stütze in den Beobachtungen anderer Autoren. So sagt Roy Gentry Pearce[1]): „Weder Kohlensäure noch Fleischmilchsäure wirken am Laewen-Trendelenburgschen Präparat gefäßerweiternd; ihre einzige Wirkung ist Gefäßverengerung." Und ein Jahr später sagt Ishikawa[2]), daß beim Frosch sowohl Säuren (Kohlensäure, Paramilchsäure, Salzsäure) wie auch Alkalien (Na_2CO_3, Natronlauge und zuweilen Ringersche Lösung) das Gefäßlumen verengern; er meint: „daß die Gefäßerweiterung tätiger Organe auf einer Verminderung der Blutalkalescenz infolge der Bildung von sauren Stoffwechselprodukten beruhe".

Im Gegensatz hierzu stehen aber die Befunde von Bayliss[3]), der in einer kurzen Notiz erwähnt, daß bei der Durchspülung der enthäuteten hinteren Froschextremitäten mit kohlensäuregesättigter Ringerlösung eine Vasodilatation erfolgt. Bei der Durchspülung des ganzen Frosches, dessen Zentralnervensystem zerstört worden war, konnte er hingegen keine konstanten Resultate erzielen. Auch Fleisch[4]) be-

[1]) Pearce, Zeitschr. f. Biol. **62**, 264. 1913.
[2]) Ishikawa, Zeitschr. f. allg. Physiol. **16**, 235. 1914.
[3]) Bayliss, Journ. of physiol. **26**, XXXII. 1900—1901.
[4]) Fleisch, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **171**, 86. 1918.

obachtete am Frosch, dessen Gefäßsystem er mit einer eigenen Methode durchspülte, bei schwacher Säurekonzentration eine Gefäßerweiterung, wohingegen bei stärkerer Säurekonzentration auch bei seinem Präparat eine Vasokonstriktion eintrat. Dieser Befund von Fleisch wird wohl aber darauf zurückzuführen sein, daß bei seinem Präparat Gehirn und Rückenmark „in guter Reaktionsfähigkeit" blieben. In seiner Auseinandersetzung mit den oben erwähnten Versuchen Ishikawas meint er auch, daß „der constrictorische Effekt die Folge einer direkten Gefäßmuskelreizung ist, während die Dilatation durch die Vermittlung nervöser Elemente zustande kommt". Letztere sind nun bei ihm gut erhalten, und darauf ist es wohl zurückzuführen, daß sein Präparat auf Sauerstoffmangel der Perfusionsflüssigkeit so überaus fein mit einer Gefäßverengerung reagiert, während die meisten anderen Autoren an sonst üblichen, weniger empfindlichen Präparaten keinen Unterschied zwischen luft- und sauerstoffgesättigter Durchströmungslösung bemerken konnten. Es scheint aber doch, daß die Froschart und vielleicht andere, zur Zeit noch nicht zu übersehende Faktoren eine große Rolle spielen. Denn Rothlin[1]), der am gleichen Institut mit der Fleischschen Apparatur arbeitete, beobachtete bei Verwendung einer ausgekochten wie einer bei 40° ausgepumpten Ringerlösung „sowohl eine Erweiterung oder eine ebenso schwache Verengerung bzw. eine vollständige Indifferenz".

Wir haben damit einen Überblick über die oben genannte erste Kategorie von Arbeiten gegeben, bei denen eine Salzlösung als Perfusionsflüssigkeit Verwendung fand. Es geht daraus hervor, daß die Meinungen darüber geteilt sind, ob geringe Säurekonzentration eine Gefäßerweiterung herbeiführt. Gaskell glaubt an eine direkt erschlaffende Wirkung der Stoffwechselprodukte, während Fleisch die durch schwache Säuren erzeugte Vasodilatation durch die Vermittlung nervöser Elemente zustande kommen läßt. Auch wir sind geneigt, eine nervöse Komponente anzuerkennen, möchten aber bemerken, daß wir in der vorliegenden Arbeit den nervösen Teil der Gefäßregulation außer acht lassen wollen. Im Widerspruch mit diesen Autoren befinden sich Ishikawa und Pearce, die eine vasodilatatorische Wirkung der Säuren, auch in geringster Konzentration, ablehnen.

Es bliebe nun noch übrig, die Literaturübersicht über die zweite Gruppe von Gefäßstudien, bei denen Blut die Organe durchströmte, zu geben. Wir ziehen es aber vor, vorerst unsere eigenen Versuche zu besprechen, die auch zur ersten Kategorie gehören. Es wird sich als vorteilhaft erweisen, erst bei der Diskussion der von uns gewonnenen Resultate die zweite Gruppe zu berücksichtigen.

---

[1]) Rothlin, Biochem. Zeitschr. **111**, 236. 1920.

I. Experimenteller Teil.

a) Vergleichende Betrachtung der Empfindlichkeit der mikroskopischen Capillarbeobachtungsmethode und der Methode der Tropfenzählung.

Wie sich aus der soeben gegebenen Literaturübersicht ergibt, haben wir die Möglichkeit, die Schwankungen der Gefäßweite durch mikroskopische Beobachtung eines Gefäßes oder durch die Tropfenzählmethode zu untersuchen. Folgende Überlegung soll uns zeigen, welche von den beiden Methoden empfehlenswerter erscheint.

Eine Substanz wirke kontrahierend auf n-Capillaren von je $2a\mu$ Durchmesser; jeder Radius werde um $p\%$ verkürzt. Dann ist die Querschnittsfläche fl_1 einer Capillare vor der Verengerung $a^2\pi\mu^2$, und nach der Verengerung ist die Querschnittsfläche

$$fl_2 = \frac{a^2(100-p)^2}{100^2}\pi\mu^2 . \tag{1}$$

Es genügt für unsere Betrachtung ein sehr kurzes Röhrenstück; wir können uns also der Einfachheit halber vorstellen, daß der Ausfluß aus einer seitlichen Öffnung eines Reservoirs erfolgte, dann gilt aber die Beziehung vor der Verengerung Ausflußmenge

$$m_1 = fl_1 k\sqrt{2gs}, \tag{2}$$

nach der Verengerung Ausflußmenge

$$m_2 = fl_2 k\sqrt{2gs}. \tag{3}$$

Daraus folgt

$$\frac{m_1}{m_2} = \frac{fl_1}{fl_2} = \frac{a^2\pi 100^2}{a^2\pi(100-p)^2} = \frac{10000}{10000 - 200p + p^2} .$$

Ist beispielsweise $p = 1$, so ist $\frac{m_1}{m_2} \approx 1{,}02$

$p = 2$, so ist $\frac{m_1}{m_2} \approx 1{,}04$

$p = 3$, so ist $\frac{m_1}{m_2} \approx 1{,}06$.

Nun ist die Ausflußmenge der Tropfenzahl proportional; wir können daher sagen, daß, wenn vorher b Tropfen in der Zeiteinheit ausgeflossen sind, nach der Verengerung um $p\%\,\frac{b}{1{,}02}$ Tropfen ausfließen. Die Tropfenzahl hat sich also um $P = 2\%$ verändert. Für $p = 2$ finden wir $P = 4$ und für $p = 3$, $P = 6$ usw. Die Tropfenmethode erweist sich also der mikroskopischen gegenüber als überlegen. Dazu kommt noch, daß durch eine $c$fache Beobachtungszeit die gesuchten Differenzen zwischen m_1 und m_2 ebenfalls um das $c$fache größer werden.

Allerdings müssen wir die Voraussetzung treffen, daß die einzelnen Gefäße gleichsinnig auf den Reiz reagieren. Bestehen Gründe dafür, daß diese Bedingung nicht erfüllt ist, dann wird man eventuell die mikroskopische Beobachtungsmethode mit heranziehen; oder es müssen die Durchströmungsversuche so geleitet werden, daß nur gleichsinnig reagierende Gefäßbezirke durchströmt werden.

b) Methode.

Auf Grund dieser Überlegungen entschlossen wir uns zur Tropfenzählmethode. Wir bedienten uns hierzu einer bereits beschriebenen[1])

[1]) Atzler und Frank, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **181**, 141. 1920.

Versuchsanordnung mit automatischer Registrierung der in der Zeiteinheit in das Gefäßsystem einfließenden Flüssigkeitsmenge. Wegen der technischen Einzelheiten dieser Methode müssen wir auf diese Arbeit verweisen.

Als Versuchstiere dienten uns männliche sowie weibliche Frösche der Arten R. fusca und R. esculenta. Wir durchströmten den Gesamtfrosch, meist ohne Zerstörung des Zentralnervensystems. Die Kanüle wurde in der gleichen Weise wie bei den oben beschriebenen Versuchen in die Aorta eingebunden; der Abfluß erfolgte aus dem eröffneten Venensinus und der Abdominalvene. Auf die beim Einbinden der Kanüle zu beachtenden Vorsichtsmaßregeln hat Rothlin[1]) in einer kürzlich erschienenen Arbeit aufmerksam gemacht; wir begnügen uns daher mit diesem Hinweis.

Zur Narkose der Frösche mit intaktem Zentralnervensystem verwandten wir 3 ccm einer 10proz. Urethanlösung pro 100 g Körpergewicht. Diese Dosierung entspricht auch ungefähr derjenigen, die Krogh[2]) bei seinen capillariomotorischen Studien am Frosch gebrauchte. Von Curare sahen wir neben anderen Gründen vor allem deshalb ab, weil diese Droge die Entstehung von Ödemen begünstigt; dies steht im Einklang mit Heidenhain, der Curare in die erste Klasse seiner Lymphagoga einreiht.

Bei der Herstellung der Durchströmungsflüssigkeiten von verschiedener Wasserstoffionenkonzentration gingen wir von Ringerlösung aus (NaCl 0,65%, $NaHCO_3$ 0,01%, KCl 0,014%, $CaCl_2$ 0,012% und Traubenzucker 0,2% — letzterer wurde immer frisch vor Anstellung eines Versuches zugesetzt —). Dieser Lösung setzten wir 3,5% Gummi arabicum zu.

Nach Bayliss[3]) soll der Gummizusatz in den meisten Fällen das Auftreten von Ödemen verhindern. Dies hängt mit dem osmotischen Druck der Kolloide zusammen. Durch Starling[4]) wissen wir, daß die Blutgefäße in der Regel für die Kolloide des Blutplasmas undurchgängig sind. Eine wichtige Ausnahme bilden die Lebergefäße[5]). Der Druck dieser Kolloide beträgt nach Starling[6]) ca. 30 mm Hg (Warmblüter). Nun ist in den Arteriolen und in den arteriellen Teilen der Capillaren unter normalen Bedingungen der Blutdruck höher als der kolloidosmotische Druck. Wenn auch nach den neuesten Versuchen von Hill und James[7]) der Arteriolendruck bisher zu hoch bewertet wurde

[1]) Rothlin, Biochem. Zeitschr. **111**, 224. 1920.
[2]) Krogh, Journ. of physiol. **53**, 399. 1920.
[3]) Bayliss, Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **15**, Nr. 1, S. 29—74. 1920.
[4]) Starling, Journ. of physiol. 31. **224**.
[5]) Mall, Proc. Assoc. Amer. Anatom. 1900, S. 185.
[6]) Starling, Journ. of physiol. **24**, 317, 31.
[7]) Hill und James, Brit. journ. of exp. pathol. **2**, Nr. 1, S. 1—7. 1921.

und damit nach der Ansicht dieser Autoren das Baylisssche Schema der Lymphbildung revisionsbedürftig erscheint, so darf man doch nicht außer acht lassen, daß sich zu dem Blutdruck noch der kolloidosmotische Druck der außerhalb der Blutgefäße befindlichen Lymphe hinzuaddiert. Dem geringen Eiweißgehalt der Lymphe entsprechend wird dieser Druck allerdings kleiner sein als der kolloidosmotische Druck des Blutes. Wenn diese Summe nun höher ist als der kolloidosmotische Druck des Blutes, dann kann eine Lymphbildung durch Filtration erfolgen. Die Baylisschen Versuche sprechen sehr dafür, daß diese Annahme berechtigt ist. Gehen wir weiter nach unten in die tieferen Gefäßabschnitte, so kommen wir in eine Zone, wo der Kolloiddruck genau so groß ist wie der Blutdruck plus Kolloiddruck der Lymphe. Hier fehlen dann also die Druckkräfte für die Filtration. Da aber infolge der Filtration in dem oberen Capillarabschnitt eine Eindickung des Blutes erfolgt ist, so resultiert eine Zunahme des kolloidosmotischen Druckes, die einen Rückfluß der Lymphe in den untersten Capillarabschnitt, wo obendrein der Blutdruck geringer ist als der Kolloiddruck, begünstigt.

An Hand dieses Schemas der Lymphbildung wird es nun klar, aus welchen Gründen sich ein Kolloidzusatz zu der Durchströmungsflüssigkeit empfiehlt. Verwenden wir nämlich eine kolloidfreie Perfusionsflüssigkeit, so wirkt der gesamte Flüssigkeitsdruck filtrierend, da ihm keine Kräfte entgegenarbeiten. Und ein Rückfluß kann nach dem Schema überhaupt nicht erfolgen. Es wird also zur Ödembildung kommen. Fügen wir aber der Durchströmungsflüssigkeit ein Kolloid zu, so verkleinern wir die Zone für den Wasseraustritt und schaffen die Bedingungen dafür, daß ein Teil der gebildeten Lymphe wieder in das Blutgefäßsystem zurückgelangt.

Bayliss empfiehlt für den Warmblüter einen Zusatz von 6—7% Gummi arabicum. Für den Frosch schien uns ein Gehalt von 3,5% zu genügen. Wir gelangten zu dieser Zahl durch systematische Wägungen einer Serie durchströmter Frösche; der 0,6 proz. Kochsalzlösung wurde allmählich so viel Gummi arabicum zugesetzt, daß gerade keine Gewichtszunahme mehr infolge Ödembildung erfolgte. Es fiel uns hierbei übrigens auf, daß man den ersten Beginn der Ödembildung sehr schön an der Zunge beobachten kann. Es würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, unsere auf diesem Gebiet gewonnenen Erfahrungen zu erörtern; wir wollen hier nur sagen, daß durch den Gummizusatz der Eintritt von Ödemen erschwert, aber auf die Dauer nicht verhindert wird. Wir behalten es uns vor, auf dieses wichtige Kapitel in einer späteren Arbeit noch zurückzukommen.

Jede der zur Durchströmung kommenden Lösungen wurde mit Hilfe von Gasketten auf ihre Wasserstoffionenkonzentration untersucht. Wenn es sich um sauerstoffgesättigte Lösungen handelte, benutzten

wir teils die Michaelissche Elektrode, teils bedienten wir uns der gewöhnlichen Nernstschen Methode mit strömendem Wasserstoff. Als Ableitungselektrode diente uns die gesättigte Kalomelelektrode. Die elektromotorische Kraft wurde mit dem Spannungsverteiler nach Wilsmore (Modell Edelmann) bis auf halbe Millivolt gemessen[1]).

Es zeigte sich nun, daß der Gummizusatz die Ringerlösung zu sauer macht. Die [H·] einer solchen Gummisalzlösung schwankte zwischen $[H^{\cdot}] = 3 \cdot 10^{-6}$ und $[H^{\cdot}] = 8 \cdot 10^{-6}$. Diese Differenzen beruhen darauf, daß wir im Verlaufe unserer Versuche verschiedene Gummi-arabicum-Sorten verarbeiten mußten.

Eine genau neutrale Lösung erreichten wir gewöhnlirh durch einen Zusatz von 10% $^{n}/_{10}$-Natriumacetat und 2% $^{n}/_{100}$-Natronlauge. Die Pufferung wird also durch die Wechselwirkung der Arabinsäure und des Salzes der Essigsäure erreicht. Da hierdurch der osmotische Druck herabgesetzt wurde, so mußten auf Grund von Gefrierpunktserniedrigungsbestimmungen 0,064% Kochsalz, bezogen auf die Gesamtlösung, hinzugefügt werden. Um in den verschiedenen P_H-Bereichen arbeiten zu können, wurden wechselnde Mengen von Säure resp. Alkali zugesetzt; dabei haben wir zunächst der Ringerlösung absichtlich noch keine Puffer zugesetzt; die Lösung strömt relativ rasch durch das Gefäßsystem hindurch, und die elektrometrische Bestimmung der Reaktion wurde unmittelbar vor Anstellung des Versuchs vorgenommen. Über die mit gepufferter Ringerlösung erhaltenen Resultate werden wir in einer späteren kurzen Notiz berichten.

c) Festlegung der Resultate.

Mit Hilfe des oben genannten Durchströmungsapparates wird die Zeit registriert, die nötig ist, damit ein bestimmtes Volumen Flüssigkeit in das Gefäßsystem des Frosches eintritt. Bei jedem Ausschlag des Apparates ist die gleiche Flüssigkeitsmenge in das Gefäßsystem getreten. Wir tragen nun senkrecht auf der Abszisse eines rechtwinkligen Koordinatensystems in gleichen Abständen (von Millimeter zu Millimeter) die gemessenen Sekundenzahlen als Ordinaten auf. Die erste Ordinate bedeutet die Sekundenzahl, in welcher eine gewisse Flüssigkeitsmenge durchgeflossen ist, die zweite die Sekundenzahl, in welcher dieselbe Flüssigkeitsmenge durchgeflossen ist usf. Man erhält dann eine Kurve,

[1]) Nebenher bestimmten wir auch die Wasserstoffzahl nach der kürzlich von L. Michaelis und A. Gyemant veröffentlichten Indicatorenmethode. Herr Prof. Michaelis hatte uns auf unsere Bitte in liebenswürdiger Weise die Indicatoren samt einer Beschreibung schon vor der Publikation (Biochem. Zeitschr. **109**, 165; 1920) übersandt. Die Methode hat sich uns gut bewährt, und wir möchten sie besonders für diejenigen Laboratorien empfehlen, denen keine Einrichtung zur elektrometrischen Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration zur Verfügung steht.

welche die Gefäßveränderungen zwar deutlich veranschaulicht, welche aber die Eigentümlichkeit hat, daß auf der Abszisse nicht wie gewöhnlich die Zeit, sondern die Volumina verzeichnet werden. Die beigefügte Abb. 2 wird dieses Verfahren illustrieren. Bei P_{20}'' erfolgt eine Umschaltung der Bürette; floß vorher die neutrale Vergleichslösung ein, so gelangt jetzt eine Lösung in das Gefäßsystem, die eine Vasokonstriktion bedingt, wie aus dem Ansteigen der Kurve zu ersehen ist. Bei P_{30}'' wird wieder neutrale Gummiringerlösung perfundiert, die annähernd eine Rückkehr zur normalen Gefäßweite bedingt. Die Unterbrechung der Kurven bei P_{20}'' und P_{30}'' (P = Pause) gibt die durch die Umschaltung hervorgerufene Unterbrechung der Registrierung in Sekunden an.

Um die gewonnenen Kurven zahlenmäßig untereinander vergleichen zu können, ließen wir die mit der neutralen zu vergleichende Lösung jedesmal genau 30 Minuten einwirken. Die Ordinatenhöhe D_{30} nach einer Einwirkung von 30 Minuten verhält sich zu der Ordinatenhöhe

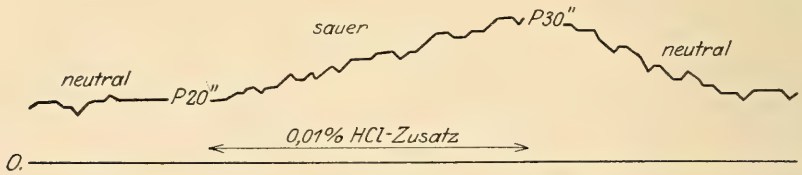


Abb. 2.

D_0 am Beginn der Einwirkung umgekehrt wie die entsprechenden Sekundenvolumina. Da aber das Sekundenvolumen eine Funktion des Querschnittes ist, so haben wir in dem Ausdruck $\frac{D_{30}}{D_0}$ ein Maß für die Querschnittsänderung. Wir können also sagen,

$$\frac{kr_1^2\pi}{kr_2^2\pi} = \frac{D_{30}}{D_0} = K\,,$$

wo r_1 den Radius des Gefäßrohres zu Beginn der Einwirkung, r_2 nach 30 Min., und k den Proportionalitätsfaktor bedeutet.

Man könnte einwenden, daß bei diesem Verfahren interessante Einzelheiten der Kurven verlorengehen; es wurde aber immer ein kontinuierlicher Anstieg ohne weitere Besonderheiten gefunden. Die rechte Seite obiger Gleichung bezeichnen wir als den Kontraktionsgrad K. Der Sinn dieser Größe wäre dahin zu deuten, daß sich die Summe der Gefäßflächen von $r_1^2\pi$ auf $\frac{r_1^2\pi}{K}$ verkleinert.

Voraussetzung für die Anwendungsmöglichkeit dieser Überlegung ist, daß eine Zeit von 30 Minuten genügt, um die zu untersuchende

Wasserstoffionenkonzentration in allen Gefäßgebieten zur Wirkung kommen zu lassen. Diese Voraussetzung trifft zu. Weiter ist nötig, daß die Kurve für die neutrale Vergleichslösung der Abszisse parallel verläuft. Mitunter war diese Voraussetzung nicht erfüllt; dann wurde das bei der Berechnung durch Extrapolation des abnormen Kurvenverlaufes berücksichtigt. Ergaben sich aber bei der Durchspülung mit der neutralen Ringerlösung starke Unregelmäßigkeiten, so wurden die Versuche ohne weiteres verworfen. Bei starken Säuren oder Laugen war es oft nicht möglich, eine Durchspülungszeit von 30 Minuten einzuhalten; denn es war dann die Gefahr vorhanden, daß bei der nachfolgenden Durchspülung mit neutraler Ringerlösung keine Restitution mehr eintrat. In diesen Fällen wurde durch Extrapolation der Wert für D_{30} errechnet.

Um eine Verwechslung mit Embolieen der Gefäße zu vermeiden, wurden nur solche Versuche der Berechnung zugrunde gelegt, bei denen auf die eben erwähnte nachträgliche Durchströmung mit neutraler Ringerlösung die Säure- resp. Laugencontractur bis auf einen in der Nähe des Ausgangswertes befindlichen Grad beseitigt wurde (Abb. 2).

II. Versuchsergebnisse.

Wir kommen nun zur Besprechung unserer Versuchsergebnisse und wollen zunächst die Resultate derjenigen Experimente zusammenstellen, aus denen hervorgeht, welche Wasserstoffionenkonzentration auf die Gefäße keine Wirkung ausübt.

In dieser und den folgenden Tabellen bedeuten P_{H_1} und P_{H_2} die Wasserstoffzahlen der untereinander verglichenen Lösungen. K ist das oben definierte Maß der Kontraktion der Gefäße. $K = 1$ bedeutet also, daß weder eine Erweiterung noch eine Verengerung eingetreten ist. Es ist in den Zusammenstellungen weiter angegeben, durch welchen Zusatz die gewünschte [H·] erreicht worden ist.

Tabelle I.

Nr.	P_{H_1}	Zusatz	P_{H_2}	K
1	5,15	$^n/_{10}$ Na-Acetat $^n/_{100}$ NaOH	6,74	1
2	5,15	$^n/_{10}$ Na-Acetat $^n/_{100}$ NaOH	6,74	1
3	5,15	$^n/_{10}$ Na-Acetat $^n/_{100}$ NaOH	6,74	1
4	5,15	$^n/_{10}$ Na-Acetat $^n/_{100}$ NaOH	6,74	1
5	6,27	0,12 n NaOH	6,50	1
6	6,27	0,12 n NaOH	7,01	1
7	6,27	0,12 n NaOH	7,01	1

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß Lösungen, deren Wasserstoffzahl zwischen 5 und 7 liegt, das Gefäßsystem unseres

Präparates unverändert lassen. Der unwirksame Bereich der [H] ist demnach auffallend groß.

Lassen wir nun die Säuerung der Perfusionsflüssigkeit zunehmen, so erhalten wir folgende K-Werte.:

Tabelle II.

Nr.	P_{H_1}	Zusatz	P_{H_2}	K
1	5,15	H_2SO_4	4,97	1,20
2	5,15	H_2SO_4	4,86	1,56
3	5,15	H_2SO_4	4,66	1,70
4	5,15	H_2SO_4	4,70	1,66
5	5,15	H_2SO_4	4,23	2,00
6	5,15	H_2SO_4	3,22	2,38
7	5,15	H_2SO_4	2,62	6,44
8	5,15	H_2SO_4	1,96	7,30

P_{H_2} sinkt also hierbei unter den Wert 5, während P_{H_1} innerhalb der unwirksamen P_H-Zone 5—7 liegt. Welchen Wert P_{H_1} zwischen 5 und 7 hat, ist dabei gleichgültig. Aus dem Ansteigen des K-Wertes über 1 ersehen wir, daß eine Vasokonstriktion eintritt.

Es galt nun, der Frage nahe zu treten, ob diese Vasokonstriktion durch Säure lediglich von der Wasserstoffionenkonzentration abhängt, oder ob auch dem Anion eine mitbestimmende Rolle zukommt. Zu diesem Zwecke wurde die Säuerung mit verschiedenen anderen Säuren ausgeführt.

Tabelle III.

Nr.	P_{H_1}	Zusatz	P_{H_2}	K
1	5,15	HCl	4,90	1,00
2	5,15	„	4,50	1,61
3	5,15	„	2,71	5,00
4	5,15	„	1,36	24,14
5	5,15	Essigsäure	4,37	1,08
6	5,15	„	3,83	2,43
7	5,15	„	3,21	3,30
8	5,15	„	3,21	3,00
9	5,15	Milchsäure	4,80	1,00
10	5,15	„	4,18	1,66
11	5,15	„	3,55	2,40
12	5,15	„	2,71	9,50
13	5,15	„	2,71	8,20

Für gleiche Wasserstoffzahlen sind auch die *K*-Werte befriedigend gleich. In einer Kurve (Abb. 3) wird dies noch deutlicher veranschaulicht werden können. Wir ziehen daraus den Schluß, daß die Wasser-

stoffionenkonzentration der maßgebende Faktor für die Stärke der durch Säure bedingten Gefäßverengerung ist.

Nun liegt der Gedanke nahe, auch die Bedeutung der [OH′] für die Gefäße zu betrachten.

Tabelle IV.

Nr.	P_{H_1}	Zusatz	P_{H_2}	K
1	6,27	0,12 n NaOH	7,01	1,00
2	6,74	„	7,18	1,26
3	6,74	„	7,18	1,20
4	6,74	„	7,71	2,38
5	6,74	„	7,71	1,74
6	6,74	„	8,24	3,61
7	6,74	„	8,24	2,60
8	6,74	„	8,75	4,33
9	6,74	„	8,75	3,66
10	6,74	„	8,98	12,40
11	6,74	„	8,98	4,00
12	6,74	„	10,39	15,40

Es wird auch durch Lauge eine Gefäßverengerung hervorgerufen, wenn die Wasserstoffzahl den Wert von 7,1 übersteigt. Der Anstieg der *K*-Werte infolge Zunahme der Hydroxylionenkonzentration erfolgt in analoger Weise wie der Anstieg infolge Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration.

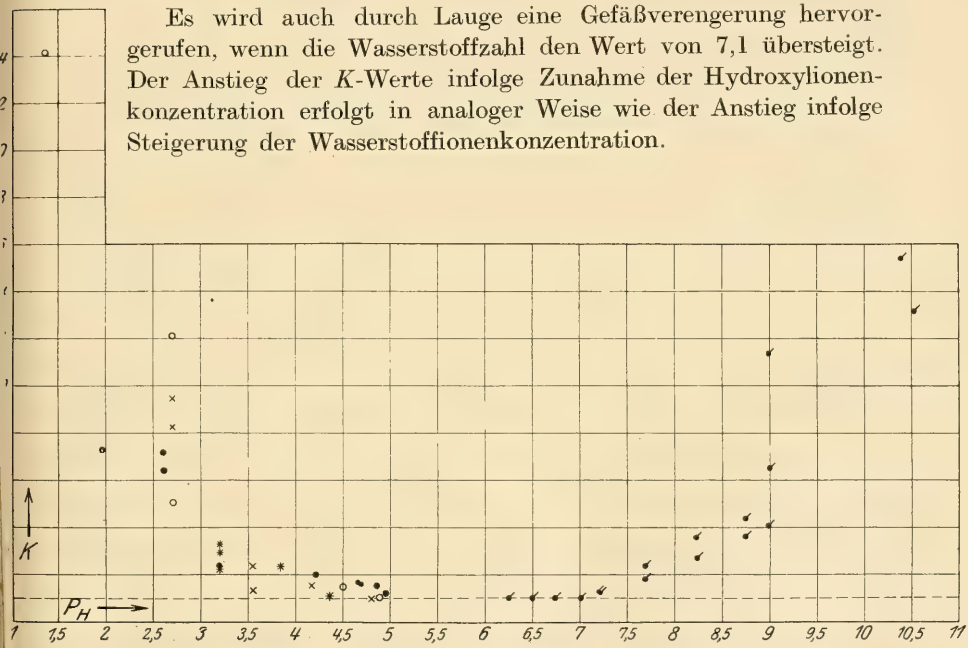


Abb. 3. ● Schwefelsäure. × Milchsäure. * Essigsäure. o Salzsäure. ✓ Natronlauge.

Sehr viel übersichtlicher werden unsere Ergebnisse, wenn wir die Werte für *K* als Ordinaten in eine Kurve eintragen, auf deren Abszisse

die zugehörigen P_H-Werte verzeichnet werden. In Abb. 3 sind die durch die verschiedenen Säuren gewonnenen K-Werte durch besondere Bezeichnung hervorgehoben. Die Kurve zeigt noch sinnfälliger als die Tabelle III die relative Bedeutungslosigkeit der Anionen, sowie den durch Anwachsen der $[H^{\cdot}]$ bzw. $[OH']$ bedingten Anstieg jenseits von $P_H = 4{,}95$ und $P_H = 7{,}1$. Weiter geht aus der Kurve hervor, daß bei keiner Wasserstoffionenkonzentration eine Gefäßerweiterung zu beobachten war, sofern P_{H_1} zwischen 5 und 7 lag.

Wir beschäftigten uns beiläufig mit dem Einfluß des Zentralnervensystems auf die Gefäße, die von Lösungen verschiedener Wasserstoffionenkonzentrationen durchspült wurden. Zu dem Zweck zerstörten wir an den Fröschen teils nur das Gehirn, teils das ganze Zentralnervensystem. Es zeigte sich regelmäßig, daß eine Änderung der Wasserstoffionenkonzentration in der Durchströmungsflüssigkeit von dem Gefäßsystem in prinzipiell gleicher Weise beantwortet wird wie bei Fröschen mit intaktem Zentralnervensystem. Insbesondere erfahren die Schwellenwerte keine wesentliche Verschiebung. Tragen wir die aus dieser Versuchsreihe gewonnenen K-Werte in eine Kurve ein, so ergibt sich allerdings, daß sie von einer Idealkurve etwas stärker abweichen, als es bei den Fröschen mit unversehrtem Zentralnervensystem der Fall ist. Man kann diese Erscheinung vielleicht auf den Verlust des Vasomotorentonus beziehen. Immerhin möchten wir aber betonen, daß wir noch nicht berechtigt sind, aus diesen Versuchen bindende Schlüsse zu ziehen. Zu einer befriedigenden Klärung der in Frage stehenden Verhältnisse bedarf es besonderer Vorsichtsmaßnahmen bei der Anfertigung des Froschpräparates, die uns die Garantie bieten, daß sich das Zentralnervensystem für die Dauer des Versuches in einem guten Zustand befindet.

Wir wollen trotzdem einige der gewonnenen Versuchsresultate in den beiden folgenden Tabellen wiedergeben; in einer späteren Arbeit hoffen wir Näheres über diesen Punkt mitteilen zu können.

Tabelle V. Ohne Gehirn.

Nr.	P_{H_1}	Zusatz	P_{H_2}	K
1	5,15	H_2SO_4	4,86	1,62
2	5,15	HCl	2,71	3,10
3	5,15	„	2,71	2,50
4	5,15	Milchsäure	2,71	20,40
5	5,15	„	2,71	5,22
6	5,15	„	2,71	11,70

Tabelle VI. Ohne Zentralnervensystem.

Nr.	P_{H_1}	Zusatz	P_{H_2}	K
1	5,15	H_2SO_4	4,86	2,79
2	5,15	HCl	2,71	4,75
3	5,15	„	2,71	5,75
4	5,15	Milchsäure	2,71	2,83
5	5,15	„	2,71	4,74
6	7,01	0,12 n NaOH	9,77	11,16
7	7,01	„	9,77	29,75
8	5,98	„	9,72	3,63

Zum Schlusse kommen wir noch auf eine Versuchsgruppe zu sprechen, der wir eine größere Bedeutung als der eben behandelten zusprechen möchten. Es handelte sich um die Frage, wie lange Zeit nach der Operation die Gefäße reaktionsfähig bleiben. Das Froschpräparat wurde in der üblichen Weise angefertigt, dann wurde solange Ringerlösung durchströmt, bis sämtliche Blutreste aus dem Gefäßsystem ausgespült waren. Hierauf wurde der Frosch mehrere Tage feucht und kühl aufbewahrt, bis die eigentlichen Durchströmungsversuche angestellt wurden.

Tabelle VII.

Nr.	Alter des Frosches	P_{H_1}	Zusatz	P_{H_2}	K
1	2 Tage	5,92	0,12 n NaOH	9,53	1,57
2	3 „	5,92	„	9,53	3,25
3	8 „	5,98	„	8,83	2,16

Es ergab sich, daß Frösche, bei denen schon ein starker Fäulnisgeruch wahrnehmbar war, auf eine Erhöhung der [OH′] mit einer Gefäßverengerung reagierten.

III. Besprechung der Ergebnisse.

Zwei Umstände sind es, die beim Überblicken der gewonnenen Resultate auffallen werden: erstens die relative Unabhängigkeit der Gefäßverengerung unter dem Einfluß von Säuren resp. Laugen vom Zentralnervensystem und zweitens die Unempfindlichkeit der Gefäße gegen die Wasserstoffionenkonzentration in einem auffallend großen P_H-Bereich. Eine Säuerung des Blutes unter $P_H = 5$ wird unter physiologischen Bedingungen nie eintreten. Berücksichtigen wir weiter, daß die Laugenverengerung auch an faulenden Präparaten prompt erfolgte, so gewinnt die Ansicht, daß wir keinen vitalen, sondern einen von nervösem Einfluß freien physikalisch-chemischen Vorgang vor uns haben, an Wahrscheinlichkeit. Wenn wir auch noch keine Angaben darüber machen können, an welchem Teil der Gefäße der Angriffspunkt der Säuren und Laugen zu suchen ist, so wird es doch nützlich

sein, die Theorien der Muskelkontraktion zur Deutung heranzuziehen. Die Oberflächenspannungs-, die Säurequellungs- und die osmotische Drucktheorie kommen in Frage. Nach v. Fürth[1]) scheint die Säurequellungstheorie das Wesen des Kontraktionsvorganges am besten zu erklären. Wir wollen uns daher mit dieser Hypothese soweit befassen, als dies zur Klärung der gewonnenen Versuchsresultate nötig erscheint.

Seit Engelmann hat die Säurequellungstheorie sehr an Bedeutung gewonnen; es sei nur an die Namen Biedermann, M. H. Fischer, Pauli und v. Fürth erinnert.

Man kennt schon seit langem den Einfluß von Zusätzen auf die Quellungsvorgänge und unterscheidet quellungsfördernde und quellungshemmende Agenzien. Karl Spiro[2]) entdeckte die gewaltige Steigerung, die die Quellung von Leimgallerten durch die Gegenwart minimaler Säuremengen erfährt. Pauli[3]) erklärte die Beziehungen der Säurequellung von Gallerten und der Hydratation der Eiweißteilchen auf: „Ionisches Eiweiß ist gegenüber dem neutralen durch einen gewaltigen Anstieg der Quellung oder Hydratation seiner Teilchen ausgezeichnet." Und auch bei der Säurequellung von Gallerten gilt der Satz, „daß die Umwandlung von neutralen in ionische Teilchen mit einer gewaltigen Hydratation oder Quellungsvermehrung der Gelatine einhergeht".

Eine derartige Ionisation des Eiweißes der contractilen Elemente des Gefäßrohres muß aber eintreten, wenn wir das Gefäßsystem mit einer Flüssigkeit durchströmen, deren Wasserstoffionenkonzentration dem isoelektrischen Punkt der in Frage kommenden Kolloidteilchen nicht entspricht. Da das Minimum der Quellung mit dem isoelektrischen Punkt zusammenfällt, so würden wir bei der Perfusion mit einer Lösung von einer dem isoelektrischen Punkt entsprechenden $[H^{\cdot}]$ das physikalische Optimum der Strombahn zu erwarten haben. Ja, wir können sogar noch einen Schritt weitergehen.

Tragen wir auf der Abszisse unserer Hauptkurve (Abb. 3)[4]) als Ordinaten nicht die K-Werte, sondern deren reziproke Werte auf, so erhalten wir das Maximum der Kurve über dem Abszissenbereich $P_H = 5$ bis 7; im sauren und im alkalischen Anteil fällt die Kurve beiderseits nach der Abszisse zu ab. Die so erhaltene Kurve entspricht aber der Dissoziationsrestkurve eines Ampholyten. Diese Übereinstimmung dürfte keine zufällige sein.

[1]) v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **17**, 556. 1919.

[2]) Spiro, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 276. 1904.

[3]) Pauli, Abderhalden Fortschr. d. Naturforsch. **4**, 1912. Siehe auch Kolloidchemie der Muskelkontraktion, vorgetragen in der morphol.-physiol. Gesellsch. zu Wien 1912. Verlag von Theodor Steinkopf.

[4]) Näheres über die Dissoziationsrestkurve der Ampholyten siehe bei Michaelis, Wasserstoffionenkonzentration, S. 357, 779.

Die isoelektrische Zone ist dadurch charakterisiert, daß „in ihr die Summe der Anionen und der Kationen der Ampholyten zusammengenommen bei gegebener Gesamtampholytmenge ein Minimum" und „daß die Konzentration der Anionen des Ampholyten gleich der der Kationen desselben ist". Die Gipfelzone der Dissoziationsrestkurve zeigt nun, daß das Verhältnis des undissoziierten Anteils des Ampholyten zu seiner Gesamtmenge ein Maximum ist, daß wir also ein Minimum von ionischem Eiweiß bei dieser Wasserstoffzahl vor uns haben. Je mehr sich die Wasserstoffionenkonzentration aus der isoelektrischen Zone entfernt, um so stärkere Ionisation des Eiweißes tritt ein und um so stärker wird die Quellung.

Die Lage des unwirksamen P_H-Bereiches ist in unserer Perfusionskurve nicht symmetrisch zum neutralen Punkt, sondern etwa zu $P_H = 6$. In diesem Zusammenhange ist es vielleicht nicht uninteressant darauf hinzuweisen, daß im allgemeinen bei Aminosäuren die Säuredissoziationskonstante größer ist als die Laugendissoziationskonstante. Der isoelektrische Punkt wird also ungefähr in der Mitte der isoelektrischen Zone unserer Perfusionskurve zu liegen kommen.

Fragen wir uns nun, ob wir diesen Erscheinungen eine physiologische Bedeutung zusprechen dürfen.

Schon Mosso[1]) diskutiert im Anschluß an die Schilderung seiner Nierendurchblutung die Frage der Quellung der Gefäße. Er lehnt aber diese Möglichkeit ab. „Wie sollte bei der bekannten Langsamkeit der Imbibitionsvorgänge dieser kurze Zeitraum genügen, um den gequollenen Teilchen ihr Wasser zu entziehen?" Demgegenüber aber stehen die Messungen von Grober[2]), der sagt: „Die Quellung der Kolloide erfolgt schnell genug, um innerhalb 5 Minuten einen selbst für gröbere Methoden meßbaren Wert zu ergeben, auch bei Umkehr des Prozesses . . . Es darf daraus geschlossen werden, daß die chemisch bedingte Quellung innerhalb so kleiner Zeiten sich abspielen kann, daß der Einwand keine Geltung hat, die Muskelkontraktion erfolge mit solcher Geschwindigkeit, daß aus diesem Grunde die Quellung der Kolloide nicht damit verglichen werden könne, daß deshalb beide Vorgänge nicht identisch sein können."

Nach der Entkräftung dieses Mossoschen Einwandes wollen wir die Frage der physiologischen Bedeutung der Quellung weiter erörtern. Wir müssen da von der Wasserstoffionenkonzentration des Froschblutes ausgehen; nun fanden wir leider in der Literatur keine genaue Angabe über die Wasserstoffzahl des Froschblutes. Nur Pechstein[3]) macht am Schlusse seiner Arbeit über die Reaktionen des

[1]) Mosso, Berichte der math.-physik. Kl. der Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss. **17**, S. 305, 1874.

[2]) Grober, zitiert nach v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **17**, 553. 1919.

[3]) Pechstein, Biochem. Zeitschr. **68**, 142. 1915.

ruhenden und arbeitenden Froschmuskels einige Andeutungen (aber nicht zahlenmäßig), aus denen man evtl. auf eine Wasserstoffzahl schließen kann, die zwischen $P_H = 7$ und 7,25 liegt.

Dann ergibt sich aber aus dem Verlauf unserer Kurve, daß sich schon unter normalen Bedingungen die Gefäße in einer physiologischen Laugencontractur befinden, die wir nach dem Dargelegten als eine Quellungserscheinung auffassen möchten.

Eine geringe Abnahme der $[H^{\cdot}]$ des Blutes verstärkt demnach die Contractur. Größere physiologische Bedeutung dürfte aber einer Steigerung der $[H^{\cdot}]$ durch saure Stoffwechselprodukte zukommen. Die Erweiterung der Gefäße in arbeitenden Organen könnte nach dieser Anschauung, abgesehen von rein mechanischen Umständen, eine Erklärung finden, falls wir annehmen dürfen, daß durch die sauren Stoffwechselprodukte zwar eine geringe Steigerung der $[H^{\cdot}]$ des Blutes trotz der vorhandenen Puffer eintreten kann, daß diese aber andererseits nie eine derartige Höhe erreichen kann, daß eine Säurecontractur der Gefäße eintritt.

Will man sich hierüber rechnerisch eine Vorstellung machen, so legt man am besten das vereinfachte Blutmodell nach Michaelis[1]) den Betrachtungen zugrunde. Danach bestimmte sich die $[H^{\cdot}]$ des Blutes durch seinen Gehalt an Carbonaten, Phosphaten und Eiweiß. Der Einfluß der Phosphate und des Eiweißes auf die $[H^{\cdot}]$ ist aber sehr gering, so daß für die Überschlagsrechnung ein Gemisch von 0,01 n CO_2 und 0,12 n $NaHCO_3$ zugrunde gelegt werden kann.

Setzen wir nach dem Massenwirkungsgesetz[2])

$$\frac{[S'][H^{\cdot}]}{[SH]} = K \text{ oder } [H^{\cdot}] = K\frac{[SH]}{[S']},$$

so erfolgt daraus für unser vereinfachtes Blutmodell

$$[H^{\cdot}] = 3 \cdot 10^{-7} \cdot \frac{0{,}01}{0{,}12} = 0{,}25 \cdot 10^{-7}.$$

Steigt die Kohlensäure auf das Doppelte, so ergibt sich

$$[H^{\cdot}] = 3 \cdot 10^{-7} \cdot \frac{0{,}02}{0{,}12} = 0{,}50 \cdot 10^{-7}.$$

P_H ist also von 7,60 auf 7,30 gesunken. Da jedoch ein derartig hoher Unterschied des CO_2-Gehaltes im Blute kaum vorkommen dürfte, und da der P_H-Wert des Froschblutes vermutlich kleiner als 7,3 ist, so ist dem CO_2 auf diese Form der Gefäßtonusregulierung kaum ein Einfluß zuzusprechen. Versuche, die wir mit kohlensäuregesättigter Ringer-

[1]) Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration. Verlag Julius Springer, S. 88.

[2]) Da die $[H^{\cdot}]$ des Froschblutes noch nicht genau bekannt ist, legen wir den Formeln die $[H^{\cdot}]$ des Warmblüters zugrunde.

lösung anstellten, haben denn auch im Einklang mit diesen theoretischen Erwägungen keinen Einfluß auf die Gefäße ergeben.

Eine beträchtliche Steigerung der [H˙] kann durch Beimengung stärkerer Säuren wie Milchsäure erfolgen. Mit Hilfe des Michaelisschen Blutmodells läßt sich berechnen, wieviel Milchsäure dem Blut zugeführt werden kann, ohne daß eine kontrahierende Säurewirkung in Erscheinung tritt.

Da bei Zusatz einer stärkeren Säure sich eine Reaktion nach der Formel: 0,12 Mol. $NaHCO_3 + 0{,}01$ Mol. Säure $\rightarrow 0{,}11$ Mol. $NaHCO_3 + 0{,}01$ Mol. H_2CO_3 abspielt[1]), so setzen wir die molare Konzentration der Milchsäure gleich 0,01a. Der Punkt der beginnenden Säurewirkung ist $[H^{\cdot}] = 1{,}5 \cdot 10^{-5}$. Es ist dann

$$1{,}5 \cdot 10^{-5} = 3 \cdot 10^{-7} \cdot \frac{0{,}01 + 0{,}01\,a}{0{,}12 - 0{,}01\,a}.$$

Daraus folgt $a = 11{,}7$.

Die molare Konzentration der Milchsäure ist demnach 0,117. Wir können also dem Blute Milchsäure in einer Konzentration von etwa 1% zusetzen, ohne daß sich eine kontrahierende Wirkung geltend macht.

Es entsteht nun die Frage, welche Milchsäurekonzentration im Blute eines ermüdeten Tieres wirklich vorhanden ist. Wir stellten solche Versuche an. Um das Kaninchen möglichst stark arbeiten zu lassen, wurde es an zwei langen mit den Polen eines Induktionsapparates verbundenen Drähten festgebunden. Bei Stromschluß führte dann das Tier derart heftige Bewegungen aus, daß es nach etwa 5 Min. erschöpft zusammenbrach. Die Milchsäureanalysen wurden nach Embden[2]), v. Fürth und Charnass[3]) ausgeführt.

Im Maximum fanden wir eine Milchsäurekonzentration von 0,13%. Selbst unter der Annahme, daß in den Muskelcapillaren noch eine höhere Konzentration vorkommt, ist doch kaum anzunehmen, daß sie über 1% steigt[4]). Danach erscheint es ausgeschlossen, daß die Wasserstoffzahl des Blutes so weit sinkt, daß eine Säurequellung eintritt.

Nachdem wir uns eine Vorstellung über die physiologische Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für die Weite der Gefäße gemacht haben, holen wir jetzt zweckmäßig die Besprechung jener Gruppe von Arbeiten nach, bei denen Blut durch die zu untersuchenden

[1]) Michaelis, l. c.

[2]) Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden **5**, 2.

[3]) v. Fürth, Biochem. Zeitschr. **26**, 199, 1910.

[4]) Wir weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, daß alle von verschiedenen Autoren ausgeführten Milchsäurebestimmungen in frischer Muskulatur nie über 1% liegen; ja, daß sogar die Säurebildungsmaxima bei Starreerscheinungen der Muskulatur unter 1% liegen; auch aus diesem Grunde erscheint es ausgeschlossen, daß im Blute eine höhere Konzentration vorkommt. Vgl. v. Fürth, Biochem. Zeitschr. **69**, 209. 1915 und Ergebn. d. Physiol. **17**, 385. 1919.

Organe geleitet wurde, dem vom Experimentator wechselnde Mengen von Säure und Lauge zugesetzt wurden. Es erübrigt sich aber, eine Literaturübersicht zu geben, zumal da in der hier besonders zu besprechenden Arbeit von Schwarz und Lemberger, wie auch in der erwähnten Studie von Fleisch, die wesentlichsten Arbeiten genannt sind.

Es ist bekannt, daß die [H·] der gebräuchlichen Ringerlösung nicht sehr konstant ist; durch Luftdurchleitung wird die Wasserstoffionenkonzentration z. B. deutlich verändert. Michaelis[1]) schlägt eine geeignete Lösung vor; unseres Wissens ist sie aber bis jetzt noch nicht angewandt worden. Wenn wir nun einen so scharfen Unterschied machten zwischen Versuchen mit Salzlösung und solchen mit Blutperfusion, so lag dem die Erwägung zugrunde, daß beim Blut eine Änderung der Wasserstoffionenkonzentration infolge der Pufferwirkung schwerer erfolgt als bei den üblichen Durchströmungsflüssigkeiten.

Schwarz und Lemberger[2]) beobachteten nun die Wirkung von Säurezusatz zum Blut auf die Blutgefäße der vom Zentralnervensystem isolierten Submaxillardrüse der Katze und auf die vom Gefäßzentrum unabhängigen intracranialen Blutgefäße des Hundes. Die Methode war im Prinzip die gleiche, wie sie Sadler in seiner klassischen, unter Ludwig angefertigten, Arbeit benutzt hat. Die genannten Autoren fanden nun, daß kleinste Säuremengen eine kurzdauernde Gefäßerweiterung bedingen. Die angewandte Technik (siehe die Einzelheiten im Original) erlaubt es leider nicht, abzuschätzen, wie groß die wirksame [H·] gewesen ist. War sie genügend, um eine Lösung der oben postulierten Laugencontractur herbeizuführen, so würde man einen der genannten physikalisch-chemischen Prozesse zur Erklärung herbeiziehen; war aber die [H·] hierzu nicht stark genug, dann wird man geneigt sein, einen durch die Säure bedingten nervösen Reiz anzunehmen. Wissen wir doch z. B. vom Atemzentrum, daß es eine sehr starke Empfindlichkeit gegen kleine Schwankungen der [H·] des umspülenden Blutes besitzt. Wenn die Autoren weiter fanden, daß so schwache Säuren, wie Aminoproprionsäure und Aminoessigsäure auf die Blutgefäße nicht wirken, so erklären das ohne weiteres die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Blutes, d. h. die physiologische Laugencontractur bleibt erhalten.

Wir neigen der Ansicht zu, daß den geschilderten Quellungserscheinungen eine biologische Bedeutung für den Vorgang der Blutzirkulation zukommt, neben denen natürlich auch nervöse Einflüsse auf die Gefäße vorhanden sind, die wir in dieser Arbeit unberücksichtigt ließen.

[1]) Michaelis, Wasserstoffionenkonzentration, S. 91.

[2]) Schwarz und Lemberger, Arch. f. Physiol. **141**, 149. 1911.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.)

Untersuchungen an überlebenden roten und weißen Kaninchenmuskeln.

Von

Otto Riesser.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. April 1921.)

Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an überlebenden Muskeln von Warmblütern liegen bisher nur in recht geringer Zahl vor. Botazzi[1]) wies nach, daß der Musculus rectus des Hundeauges in sauerstoffhaltiger Ringerlösung längere Zeit überlebend erhalten werden kann, und beschrieb das Verhalten der Zuckungskurve bei einfachen und tetanisierenden Reizen. Wenig später[2]) teilte derselbe Forscher mit, daß man aus dem Zwerchfell von Hunden ein Nerv-Muskelpräparat herstellen kann, bei dem auch die Erregbarkeit von Nerven (Phrenicus) aus lange genug erhalten bleibt. Botazzis Schüler Quagliariello[3]) hat an diesem Präparat die Wirkung des Veratrins studiert, ohne daß sich irgendwelche wesentlich neuen Beobachtungen ergeben hätten. Winterstein[4]) hatte schon vorher gezeigt, daß Muskeln von Kaninchen bei 40° und 2 bis 4 Atmosphären Sauerstoffdruck bis zu 27 Stunden erregbar bleiben können, und eine Versuchsanordnung beschrieben, die durch eine Vorrichtung zur Herstellung des nötigen Überdrucks kompliziert ist.

Aus den bisherigen Versuchen an solchen Präparaten ergaben sich allerdings keine Anhaltspunkte dafür, daß zwischen dem Verhalten des Warmblütermuskels und dem des soviel leichter zu handhabenden Muskels der Kaltblüter irgendwelche grundlegenden Verschiedenheiten existierten, ein Ergebnis, das auch aus den erheblich zahlreicheren Versuchen an in situ befindlichen Warmblütermuskeln zu erwarten war.

Es gibt indessen doch eine Reihe von Fragestellungen, deren Bearbeitung die Verwendung überlebender Warmblütermuskeln nach

[1]) Zeitschr. f. Biol. **48**, 432. 1906.
[2]) Zentralbl. f. Physiol. **21**, 171. 1907.
[3]) Quagliariello, Zeitschr. f. Biol. **59**, 441.
[4]) Arch. f. d. ges. Physiol. **120**, 225. 1907.

wie vor sehr wünschenswert oder gar notwendig erscheinen läßt. Unter ihnen sei vor allem das vergleichende Studium verschiedener Muskeln desselben Tieres hinsichtlich ihres Stoff- und Energiewechsels hervorgehoben[1]). Solange wir keine geeignete Versuchsanordnung kennen, welche die Durchströmung einzelner Muskeln unter gleichzeitiger Registrierung ihrer Tätigkeit gestattet, wird man versuchen müssen, an einzelnen, in physiologischer Lösung suspendierten, isolierten Muskeln zu arbeiten.

Vergleichende Untersuchungen an roten und weißen bzw. an langsam und flink zuckenden Muskeln gewinnen allgemeinere physiologische Bedeutung im Hinblick auf die alte und immer wieder neue Frage nach der Natur des Muskeltonus. Man pflegt die langsam zuckenden roten Muskeln geradezu als Tonusmuskeln zu betrachten, ausgehend von der Tatsache, daß bei ihnen der tonische Anteil der Einzelzuckung, wie er in der Dauer des Verkürzungszustandes, des Plateaus, und in der Verzögerung der Erschlaffung zum Ausdruck kommt, besonders ausgeprägt ist. Wegen dieses Verlaufs der Zuckungskurve beim roten Muskel wird er vielfach als ein Mittelding zwischen schnell zuckendem Skelettmuskel einerseits, Herz- und glattem Muskel andrerseits angesehen.

Im Hinblick auf diese allgemein übliche Betrachtungsweise mag hier darauf hingewiesen sein, daß die roten Muskeln rein funktionell zwar sicher Haltemuskeln sind, daß ihre Dauerverkürzungen indessen doch wohl zumeist nicht Dauercontracturen, sondern Tetani sind, wie bei allen quergestreiften Muskeln. Ihre tonische Eigenschaft kommt aber gerade dabei zur Geltung. Denn es ist einleuchtend, daß, je länger die Dauer des Verkürzungsstadiums im Ablauf der Einzelzuckung ist, um so leichter die Superposition aufeinanderfolgender Reize zur Dauerverkürzung führen muß, wie es denn auch längst bekannt ist, daß der rote Muskel durch viel geringere Reizfrequenz in viel stärkere Dauerverkürzung gebracht werden kann als der weiße, flinke. Es sind also die roten Haltemuskeln nicht so sehr Tonus-, als vielmehr Tetanusmuskeln. Auf die engen Beziehungen zwischen Tonus und Tetanus einzugehen, wie sie insbesondere auch aus der Definition des Haltungstonus nach Sherrington hervorgehen, ist hier nicht der Ort. Ich gedenke an anderer Stelle hierauf ausführlich zurückkommen.

Die Lehre vom Tonus des quergestreiften Skelettmuskels, wie sie neuerdings besonders De Boer[2]) vertreten hat und von der ich selbst in Studien über den Zusammenhang von Kreatinbildung und zentralsympathischer Erregung ausging[3]), beruht auf der durch Boekes[4])

[1]) Vgl. Bürker, Arch. f. d. ges. Physiol. **174**, 283. 1919.
[2]) Zeitschr. f. Biol. **65**, 239. 1915.
[3]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **80**, 1916.
[4]) Anat. Anz. **44**, 343. 1913.

anatomische Ergebnisse gut begründeten Annahme einer vegetativen, und zwar wahrscheinlich sympathischen Innervation des Skelettmuskels. Gegenüber dieser Theorie, zu der sich auch Sherrington[1]) erneut bekannt hat, stellte Frank[2]), vor kurzem noch Anhänger der gleichen Anschauung, die Hypothese auf, daß vielmehr parasympathische Nerven, als antidrome Fasern in den hinteren Wurzeln verlaufend, die tonischen Impulse zum Muskel leiteten. Diese durch eine Reihe von Versuchen am Tier wie am Menschen, besonders aus der Wirkung des Physostigmins auf die Erscheinungen der Tigelschen Contractur abgeleitete Anschauung ist allerdings durch H. H. Meyer[3]) mit gewichtigen Gründen bekämpft worden; daß sie bisher nicht als endgültig erwiesen betrachtet werden darf, ist sicher. Meyer hält es nicht für ausgeschlossen, daß es ein besonderes tonisches Nervensystem gebe, das, vom sympathischen und parasympathischen System verschieden, die tonische Erregung vermittle.

Wie dem auch sei — und zweifellos kann von einer endgültigen Entscheidung des tonischen Innervationsproblems nicht die Rede sein —, man kann wohl die Frage aufwerfen und experimenteller Untersuchung unterziehen, ob nicht rote und weiße Muskeln, die sich angeblich durch den Grad ihrer tonischen Funktionsfähigkeit unterscheiden, in ihrem Verhalten gegenüber Giften Unterschiede aufweisen, die auf einer verschieden reichen Versorgung mit vegetativen Nerven, als Leitern der tonischen Impulse, beruhen oder auf eine verschieden starke Anspruchsfähigkeit gegenüber sympathischen oder parasympathischen Erregungen hinweisen. In pharmakologischen Versuchen am Ösophagus und am Atrium von Emys und an den Muskeln von Bufo glaubte Botazzi[4]) Anhaltspunkte dafür gewonnen zu haben, daß in der Tat der langsam zuckende Krötenmuskel vielfach analog reagiere wie der Herzmuskel und die glatte Muskulatur, was er allerdings nicht auf Übereinstimmung der Innervation als vielmehr auf den hohen Sarkoplasmagehalt der langsamen Muskeln zurückführt. Ursprünglich ausgehend von der Frage nach einem auf Unterschieden der nervösen Endapparate beruhenden verschiedenen Verhalten langsamer und schneller Muskeln habe ich isolierte, überlebende rote und weiße Kaninchenmuskeln, nach Ausarbeitung einer brauchbaren Methodik, auf ihr Verhalten gegenüber einer Reihe von pharmakologischen Einwirkungen untersucht. Obwohl aus diesen Versuchen eine Entscheidung der gestellten Frage nicht hervorging, so ergaben sie doch ganz konstante

[1]) West London med. journ. **25**, 97. 1920. Referat in den Berichten über die gesamte Physiol. **4**, 359.

[2]) Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 725. Siehe auch Schaeffer, Ebenda 1920, S. 728 und Arch. f. d. ges. Physiol. **185**. 1920.

[3]) Med. Klinik **16**, Nr. 50, S. 1278. 1920.

[4]) Arch. f. Physiol. (Engelmann). S. 377. 1901.

und charakteristische Unterschiede im pharmakologischen Verhalten der beiden Muskelarten, deren Deutung zu weiteren Fragestellungen und Untersuchungen Anlaß gegeben hat.

1. Versuchsanordnung.

Die angewandte Apparatur war nach einer Reihe von Vorversuchen eine sehr einfache (s. Abb. 1). Herrn Prof. Bethe verdanke ich man-

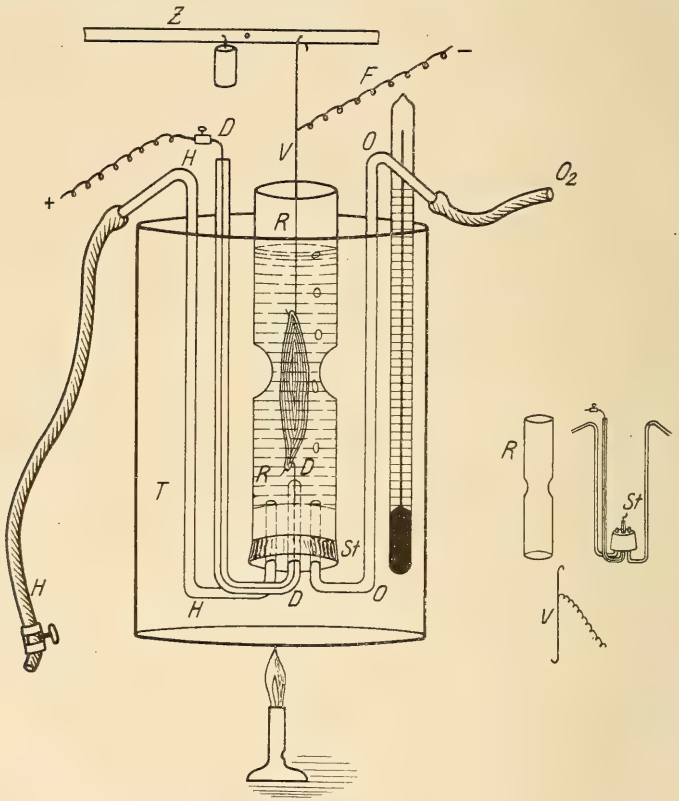


Abb. 1.

cherlei wertvolle Anregung, für die ich ihm auch an dieser Stelle herzlichen Dank sagen möchte.

Ein einfaches Glasrohr *R* von 12 cm Länge und 20 mm lichter Weite ist durch eine Einschnürung in der Mitte auf ca. 10 mm verengt, so daß die untersuchten Muskeln gerade frei hindurchpassieren konnten, In das untere Ende paßt ein dreifach durchbohrter Korkstopfen *St.* Durch die eine Öffnung führt ein Glasrohr, in das ein der elektrischen Zuleitung sowie der Befestigung des Muskels dienender Draht *D* ein-

geschmolzen ist. Durch die beiden anderen Öffnungen führt je ein doppelt gebogenes Röhrchen, von denen das eine für die Zuleitung von Sauerstoff bestimmt ist (*O*), das andere als Heber *H* dem Ablassen der Flüssigkeit dient. Das Nachfüllen geschieht durch Eingießen von oben. Das Ganze wurde am Stativ befestigt und tauchte in ein mit Wasser von 41—42° gefülltes Becherglas *G* (Temperatur im Rohr *R* 40°).

Der zu untersuchende Muskel wird in der aus der Abbildung ersichtlichen Weise mit dem einen Ende an dem in das Glasrohr eingeschmolzenen Draht *D* befestigt, das andere Ende ist in einen Draht eingehakt, der die Verbindung mit dem Muskelhebel herstellt (Verbindungsdraht, *V*). Von diesem Draht geht ein feiner Kupferfaden *F* zu einer festen Klemme, die mit dem einen Pol des Induktionsapparats in Verbindung steht, während der andere Pol mit der Klemme des eingeschmolzenen Drahtes *D* leitend verbunden ist. Die Ströme durchsetzen also den Muskel in seiner ganzen Länge. Die Verengerung in der Mitte des Rohres *R* hat den Zweck, die durch die Flüssigkeit selbst gehenden Ströme an einer Stelle des Muskels zu verdichten. Es war dies besonders deshalb angebracht, weil beide Drahtenden in die Flüssigkeit eintauchten und sowohl die völlige Isolierung der Drähte gegen die Lösung als die Einhaltung der gleichen Höhe der Flüssigkeitssäule Schwierigkeiten bereitete. Bei der gewählten Anordnung spielte beides keine praktische Rolle mehr, und die Reizstärke blieb von kleinen Schwankungen der Flüssigkeitssäule unabhängig.

Die zur Untersuchung dienenden Muskeln wurden in Äthernarkose entnommen. Die von Blutgerinnseln sorgfältig befreiten, mit Sublimatlösung gut ausgewaschenen und mit Naht verschlossenen Wunden heilten, obwohl ohne jede aseptische Maßnahmen gearbeitet wurde, erstaunlich gut. Zwar platzten die Nähte gewöhnlich wieder auf, und die Wunden sezernierten stark. Unter täglicher Behandlung mit Sublimatabspülungen heilten sie aber im Verlauf von 2 bis 3 Wochen vollständig unter Bildung fester, kaum sichtbarer, linearer Narben.

Als weißer Muskel diente der an der Streckseite des Unterschenkels liegende Extensor communis. Er entsprach vor allem der für die Versuche zu stellenden Forderung, daß er sich ohne Verletzung leicht herauspräparieren ließ. Da der Tibialis verschont bleibt, so war der Funktionsverlust nach Heilung der Wunde unmerkbar, was auch erwünscht sein mußte angesichts der Kostspieligkeit des Tiermaterials.

Man durchtrennt die Haut des Unterschenkels nach vorheriger Enthaarung in einem über die ganze dorsale Fläche verlaufenden Längsschnitt, sodann die den Tibialis bedeckenden dünnen aber festen Fascien. Der zu oberst liegende Tibialis anticus wird von unten her stumpf gelockert, angehoben und der unter ihm liegende, durch seine silbrige Sehneneinlagerung gekennzeichnete, platt spindelförmige Extensor

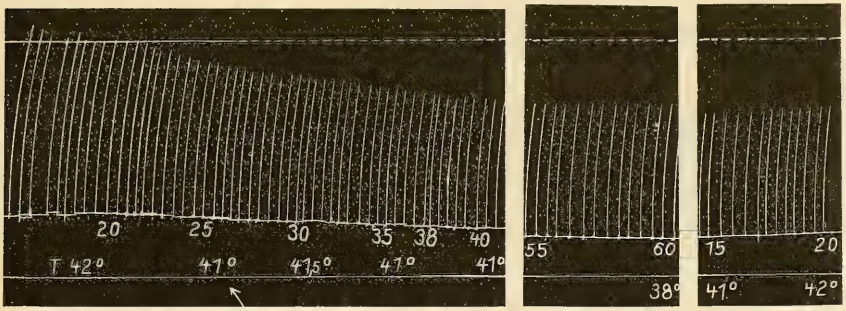
communis von unten und oben her frei präpariert. In die Endsehne wird, noch während der Muskel in situ ist, der bereitgelegte Verbindungsdraht *V* eingefügt. Sodann wird oben außen die starke Ursprungssehne aufgesucht, durchtrennt und der Muskel nun in einem Zuge losgelöst, wobei man es sehr leicht einrichten kann, daß die im oberen Dritteil zum Muskel verlaufenden Gefäße und Nerven erst im letzten Schnitt durchtrennt werden. Jetzt wird der am Verbindungsdraht hängende Muskel von oben her durch das bereitgehaltene Rohr gesenkt, bis das untere Ende heraushängt und an dem den Kork durchsetzenden Drahthäkchen *D* befestigt werden kann. Nun wird der Kork fest eingesetzt, das Röhrchen mit vorbereiteter 40° warmer Lockelösung gefüllt, das Ganze in das mit 41—42° warmem Wasser gefüllte Becherglas am Stativ gehängt, der obere (Verbindungs-)Draht am Muskelhebel angeschlossen und schließlich werden die Leitungskontakte hergestellt.

Als roten Muskel wählte ich den Semitendinosus. Wenn er auch nicht ganz so leicht unverletzt herauspräparierbar ist wie der Extensor, so kommt man doch auch hier nach einiger Übung zum Ziel. An dem in Rückenlage aufgebundenen und narkotisierten Tiere durchtrennt man an der Innenfläche des Oberschenkels die Haut in einem vom Schambein zum inneren Knorren des Oberschenkelbeins verlaufenden Schnitt. Den zunächst zutage tretenden dünnen M. gracilis durchtrennt man nahezu in der Richtung seines Faserverlaufes. Nun sieht man fast stets den roten Muskel schon in der Tiefe des Adductor magnus durchschimmern. Man geht auf die lange Endsehne ein und präpariert den frei durch die übrige Muskulatur ziehenden Muskel nach oben zu heraus. Im oberen Drittel seiner Länge muß man unter Umständen die quer über ihn hinwegziehende Arteria profunda femoris poppelt unterbinden. Man präpariert weiter, nunmehr in die Tiefe und nach oben zum Becken vordringend. Die unverletzte Loslösung des Muskels vom Knochen ist der einzige schwierigere Teil der Aufgabe, da die Fasern fast ohne sehnige Vermittlung in das Periost übergehen. Man muß daher, nachdem man den Ansatz so gut als möglich freigelegt hat, mit spitzer Schere ein Stück des Knochens mitsamt dem Ansatz herausschneiden. — Der Verbindungsdraht kam allemal in die Endsehne, das obere Muskelende dagegen an den unteren Haken. Es verdient hervorgehoben zu werden, daß weißer Extensor und roter Semitendinosus in Gestalt und Gewicht einander sehr ähnlich sind. Die Reizung erfolgte in einem Teil der Versuche durch Öffnungsinduktionsschläge eines Du Bois-Reymondschen Schlitteninduktoriums unter Benutzung von Quecksilberschlüsseln und bei einem Rollenabstand, der gerade der maximalen Zuckungshöhe entsprach. In den späteren Versuchen benutzte ich eine Baltzarsche Unterbrecheruhr, die in regelmäßigen

Abständen Unterbrechung des primären Stromkreises gestattet. Der momentane Kontakt der Stifte im Uhrwerk bedingt nahezu gleichzeitige Öffnung und Schließung, die als ein einziger, in seiner Stärke sehr gleichmäßiger Reiz wirkt.

2. Allgemeines Verhalten der überlebenden Muskeln.

Unmittelbar nach der Herausnahme aus dem Tierkörper wiesen besonders die weißen Muskeln, mitunter, wenn auch in wesentlich geringerem Maße, auch die roten, fibrilläre, unregelmäßige Zuckungen auf, die in den folgenden Minuten allmählich spärlicher wurden, um bald ganz zu verschwinden. Sie sind als Folge der beim Durchtrennen des Nerven gesetzten Erregung aufzufassen. Muskeln, die solchen fibrillären Anfangsklonus aufwiesen, waren regelmäßig zu Beginn besonders



$11^h\,13'$—$11^h\,41'$ $11^h\,55'$—12^h $12^h\,15'$—$12^h\,20'$

Abb. 2. Zuckungsreihe des roten M. semitendinosus im Laufe einer Stunde bei zwei Reizen in der Minute.

stark erregbar. In allen Fällen sank die Erregbarkeit, gemessen am maximalen Reiz, zunächst schnell, dann langsam ab, um schließlich für eine gewisse Zeit konstant oder doch nahezu konstant zu bleiben. (S. Abb. 2.) Die Zuckungshöhe sank erst schnell, dann langsamer, aber stetig ab. Im Gegensatz zum weißen Muskel war beim roten eine mehr oder minder lange Periode konstanter Zuckungshöhe festzustellen. Schwankungen der Temperatur um + oder − 1° schienen auf die Zuckungshöhe ohne Einfluß zu sein. Im normal verlaufenden Versuch und bei völlig unversehrtem Muskel blieb die Erregbarkeit viele Stunden lang erhalten. Ein Unterschied in der Überlebensdauer der beiden Muskelarten war bei dieser Versuchsanordnung nicht festzustellen. Daß unter Umständen solche Präparate, selbst bei ungünstigsten Verhältnissen, recht widerstandsfähig sind, beweist das Verhalten eines roten Muskels, der, nach Beendigung eines 2stündigen Versuches, zufällig noch $3^1/_2$ Stunden in der allmählich bis auf 19°

abkühlenden Lösung geblieben war und sich dann immer noch erregbar erwies.

Die Zuckungskurve des weißen Muskels (Abb. 3a) war steil und wies nur einen Gipfel auf. Die elastischen Nachschwankungen waren sehr ausgeprägt (alle Versuche wurden mit der gleichen Belastung von 20 g ausgeführt). Die Kurven waren stets von gleichem Typus, nur zeigten sich kleine Verschiedenheiten in der Zahl der elastischen Nachschwankungen. Contractur trat bei ausgiebiger Durchleitung von Sauerstoff nur ein, wenn der Muskel mehr oder weniger beschädigt war. Je besser, bei fortschreitender Übung, die Präparation wurde, um so sicherer gelang es, jede Contractur hintenanzuhalten. Meist waren die Zukkungen des weißen Muskels höher als die des gleichlangen roten, doch kamen auch sehr beträchtliche Zuckungshöhen des roten vor. Auch in dieser Hinsicht bestand eine sehr ausgesprochene Abhängigkeit von der Präparation des Muskels; je besser sie gelang, um so höher war die Zuckungskurve. Man begreift angesichts dieser Tatsache, warum Fischer in seinen Untersuchungen am roten Soleus des Kaninchens, den er, bei Belassung im lebenden

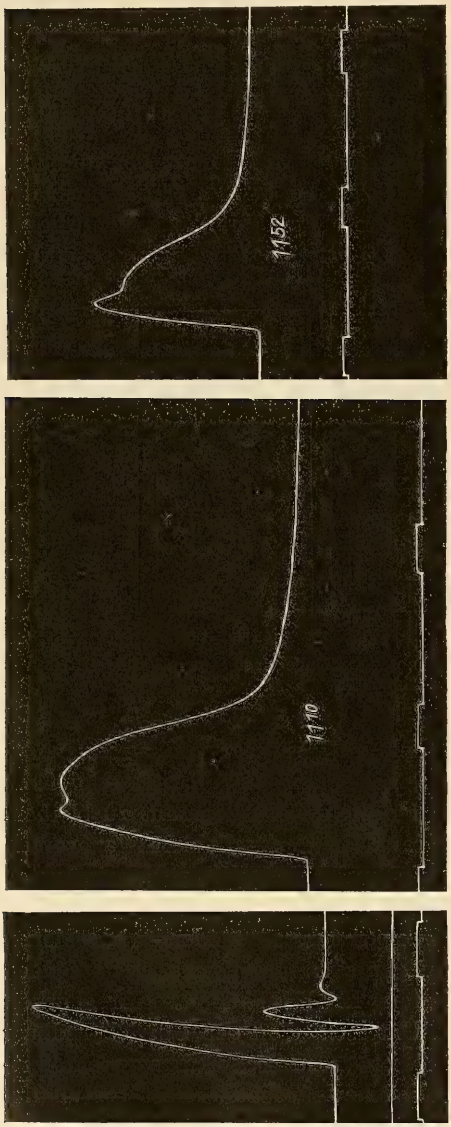


Abb. 3. Normale Zuckungskurven, a) des weißen M. extensor communis, b) des roten M. semitendinosus in frischem, c) desselben Muskels in ermüdetem Zustand.

Tier, möglichst frei zu präparieren suchte, meist so niedrige Zuckungskurven erhielt, da es praktisch nicht möglich ist, den Soleus ohne Verletzung freizulegen. Es ist mir ebensowenig wie anderen Autoren (mit Ausnahme von Botazzi) gelungen, ein Nervmuskelpräparat herzustellen, bei dem die Nerverregbarkeit nicht innerhalb kürzester Zeit erlosch.

3. Der rote Muskel und die Funkesche Nase.

Die normale Zuckungskurve des roten Muskels zeichnet sich bekanntlich durch ihren langsamen Verlauf vor der des weißen Muskels aus. Hierüber finden sich zahlenmäßige Angaben in den Arbeiten von Paukul[1]) und von Fischer[2]). Insbesondere erscheint der absteigende Ast der Zuckungskurve gedehnt. Im Unterschied zum Verhalten des weißen Muskels fehlen die elastischen, steilen Nachschwankungen ganz, oder es ist nur eine einzige, ziemlich flache vorhanden: ein Zeichen der durchaus andersartigen Elastizitätsverhältnisse des roten Muskels. Besonders fällt in meinen Kurven (s. Abb. 3b u. c) das regelmäßige Erscheinen eines zweiten Gipfels auf. In der Literatur über die Physiologie des roten Muskels, bezüglich derer ich auf die oben zitierten Arbeiten von Paukul und von Fischer verweise, finden sich verhältnismäßig sehr wenige Wiedergaben der Zuckungskurven solcher Muskeln. Bei den von Fischer publizierten Kurven des Soleus von Säugetieren macht sich ganz offensichtlich das ungünstige Präparat geltend. Sehr schön findet man den Typus der Zuckungskurve langsamer Muskeln bei den Figuren, die Botazzi (a. a. O.) von seinem Zwerchfellpräparat wiedergibt. Der Autor selbst betont die Ähnlichkeit im allgemeinen Verhalten des Zuckungsablaufs dieses Muskels und der Zuckungsform sonstiger roter Muskeln, und in der Tat ähneln die von ihm wiedergegebenen Kurven außerordentlich den Figuren, die ich selbst am überlebenden Semitendinosus erhielt, insbesondere bezüglich des zweiten Gipfels. Auch in den Zuckungskurven, die Cash[3]) bei gewissen langsam zuckenden Muskeln von Fröschen und bei solchen der Schildkröte erhielt, sieht man, im Gegensatz zum Verhalten der schnellzuckenden Muskeln, den Doppelgipfel meist deutlich ausgeprägt. Beim Semitendinosus in meinen Versuchen fehlt er niemals. Er kann niedriger sein als der erste, ist aber häufig auch höher.

Die geschilderte Erscheinung spielt als „Funkesche Nase" eine gewisse Rolle in der Muskelphysiologie. Sowohl mit der Tigelschen Contractur als mit der Veratrincontractur offensichtlich verwandt, gehört sie zu den Symptomen einer tonischen Funktion des Skelettmuskels.

[1]) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1904, S. 100.
[2]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **125**, 541. 1908.
[3]) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Supplementband 1880, S. 147.

Ursprünglich beobachtete man den Doppelgipfel nur unter besonderen Bedingungen, so z. B. bei der Ermüdung, bei übermaximaler Reizung, dann aber auch unter normalen Bedingungen, bis man schließlich zur Einsicht gelangte, daß es sich nur um die verstärkte Ausbildung eines allen Muskeln, nur in verschiedenem Grade, eigenen Verhaltens handele. Dabei ist offenbar der zweite Gipfel bei den langsamen Muskeln schon normalerweise ausgeprägt, während er um so weniger leicht zur Darstellung zu bringen ist, je flinker ein Muskel ist.

Wir verdanken den ausgezeichneten Untersuchungen von De Boer eine eingehende experimentelle Analyse der Erscheinung der Funkeschen Nase. Er betrachtet den zweiten Gipfel als den Höhepunkt der tonischen Zusammenziehung, während der erste der schnellen Anfangszuckung entspricht. Nach De Boer zerfällt jede Muskelzuckung in Anfangszuckung und tonischen Anteil, die nur in ihrem Verhältnis zueinander, je nach der Art der Muskeln wechseln, und selbst da, wo sie unter normalen Bedingungen in der Zuckungskurve nicht erkennbar sind, durch besondere Eingriffe, wie z. B. durch Abkühlen, getrennt voneinander darstellbar sind. Er erbrachte des weiteren wichtige Anhaltspunkte für die Annahme, daß der Grad der Ausbildung des tonischen Anteils von Impulsen abhängig ist, die in sympathischen, in den Rami communicantes verlaufenden Fasern geleitet werden. Es ergaben sich diese Schlüsse aus Versuchen mit indirekter Reizung vor und nach Durchtrennung jener Bahnen, deren Unterbrechung den zweiten Gipfel zum Verschwinden bringt. Daß der tonische Anteil der Kurve von nervösen, sympathischen Erregungen beeinflußt wird, kann nach diesen Untersuchungen nicht geleugnet werden. Seine Existenz ist indessen an diese Impulse sicher nicht gebunden, da, wie De Boer selbst angibt und auch meine Versuche zeigen, der Doppelgipfel auch am isolierten, jedem nervösen Einfluß entzogenen Muskel bei direkter Reizung auftritt. Wir werden die Erscheinung der Funkeschen Nase bzw. des Doppelgipfels daher am besten im Einklang mit den Anschauungen von Botazzi als eine Äußerung der langsamen, tonischen Sarkoplasmareaktion betrachten, deren Intensität in erster Linie von der relativen Menge dieses Anteils der Muskelzelle abhängt, des weiteren allerdings von einer Reihe anderer Faktoren, auf deren Erörterung ich im Zusammenhang einer folgenden Arbeit eingehen werde.

4. Die Wirkung des Veratrins auf rote und weiße Muskeln.

Bei dem Studium der Veratrinwirkung auf verschiedene Muskelarten ergeben sich eine Reihe von Fragestellungen, die teils die Theorie der Veratrinwirkung überhaupt, teils das Wesen des Muskeltonus betreffen. Die Erklärung der Veratrinwirkungen lag bis heute trotz aller darauf verwandter Mühen im argen. Es ist hier nicht der Ort, die

zahlreichen Erklärungsversuche zu erörtern, es sei vielmehr auf die erschöpfenden Abhandlungen von Biberfeld[1]) und von Böhm[2]) verwiesen. Wegen ihrer nahen Beziehungen zur Frage der roten und weißen Muskeln verdient indessen die alte Overendsche[3]) Theorie besondere Erwähnung, zumal sie zahlreiche Anhänger fand. Overend stellte auf Grund der Grützner'schen Vorstellungen die Hypothese auf, daß die Veratrinwirkung auf eine funktionelle Trennung der Aktion roter und weißer Fasern in den Skelettmuskeln zurückzuführen sei. Wie diese funktionelle Trennung unter Veratrinwirkung zustandekommen solle, blieb allerdings ungeklärt. Diese Hypothese setzt voraus, daß alle auf Veratrin mit der typischen Doppelzuckung reagierenden Muskeln gemischte seien, d. h. aus roten sarkoplasmareichen und weißen sarkoplasmaarmen, aber fibrillenreichen Fasern beständen. Dieser Annahme schien indessen der Befund von Carvallo und Weiß[4]) zu widersprechen, wonach sowohl der rote M. radialis internus, als der weiße Radialis externus primus des Kaninchenvorderbeines nach Veratrinvergiftung den Doppelgipfel zeigen. Der hieraus gezogene Schluß, daß, wenn sowohl rein weiße wie rein rote Muskeln die typische Veratrinreaktion geben, diese nicht durch eine Mischung zweier Faserarten bedingt sein könne, wäre richtig, wenn erwiesen wäre, daß die von Carvallo und Weiß untersuchten Muskeln sich wirklich jeweils nur aus einer Faserart zusammensetzten. Ein solcher Beweis ist aber gar nicht erbracht worden, die Annahme, daß es sich um einen „rein roten" oder „rein weißen" Muskel handelte, ist eine willkürliche und, wie wir heute sagen können, eine irrtümliche. Obwohl die Overendsche Hypothese der Veratrinwirkung sicher nicht zutrifft, so ist doch der durch alle Lehr- und Handbücher durchgeschleppte Gegenbeweis von Carvallo und Weiß, der einzige bisher versuchte, ganz unzulänglich.

Die Overendsche Hypothese ist aber aus einem andern Grunde in der Tat unhaltbar. Nach ihr wirkt Veratrin im wesentlichen durch Verstärkung der Aktion der roten Fasern, so daß deren langsamer Kontraktionsablauf sich besonders stark geltend macht. Aus meinen Beobachtungen an überlebenden weißen und roten Muskeln ergibt sich nun aber, daß rote Muskeln durch Veratrin nicht oder doch nur in ganz geringem Maße beeinflußt werden, während gerade die weißen die typische doppelgipflige Kurve schon bei überaus geringen Veratrinkonzentrationen in sehr starker Ausbildung aufweisen.

Tatsächlich ist die Wirkung verschiedenster Veratrinkonzentrationen auf den roten Muskel eine überaus geringe. Zwar steigt die Höhe der

[1]) Ergebn. d. Physiol. Jahrg. XVIII. 1919.
[2]) Heffters Handbuch der Pharmakologie Bd. 2, Teil 1.
[3]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **26**, S. 1.
[4]) Arch. de pathol. générale **1**. 1899.

Zuckung mitunter ein wenig an, wenn die Dosis nicht so hoch war, daß es sofort zur Lähmung kam, aber kein Anzeichen ist vorhanden, daß der schon normalerweise auftretende zweite Gipfel stärker ausgebildet würde. Zur Anwendung kamen solche Dosen, die beim weißen Muskel kräftig wirkten, von 1:2 700 000 an bis zu 1:300 000 und mehr (s. Abb. 4).

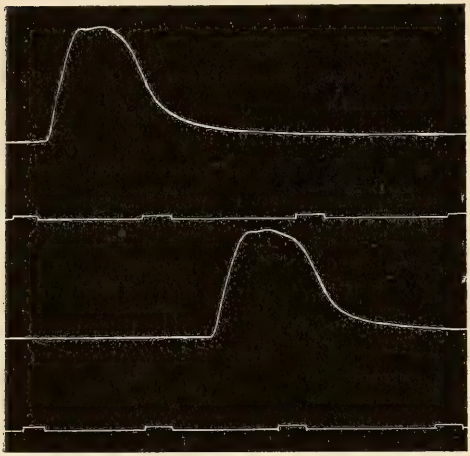


Abb. 4. Roter M. semitendinosus. Obere Kurve normal. Untere Kurve 6 Min. nach Veratrin 1 : 600 000. Markierung $^1/_2$ Sek.

Überaus prompt und intensiv gestaltete sich dagegen die Wirkung der gleichen Konzentrationen beim weißen Extensor (s. Abb. 5 und 6). Bei 1:600 000 beobachtete ich reine Erhöhung der Zuckung um das Vielfache des Normalen. Es folgte dann bald Lähmung, die allerdings durch Einbringen des Muskels in reine Lockelösung völlig reversibel war. Nach solcher Erholung konnte man die Veratrinwirkung

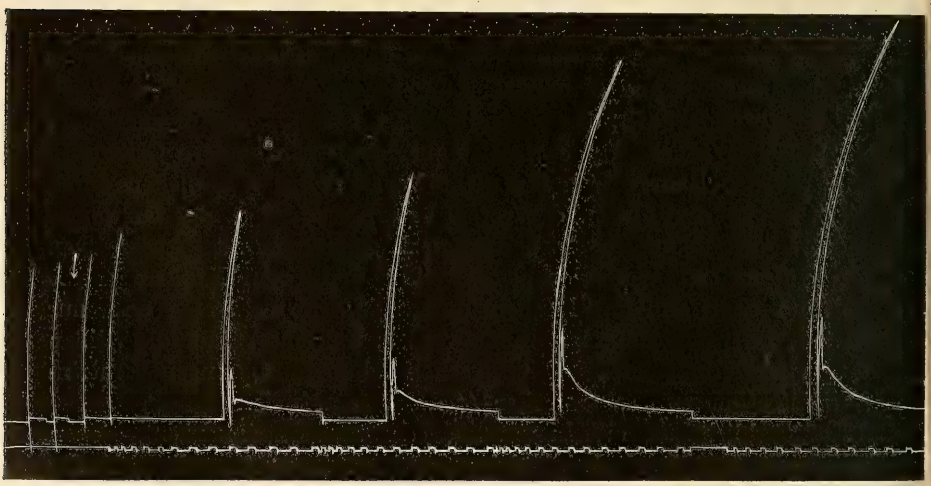


Abb. 5. Weißer M. extensor communis. Bei ↓ Veratrin 1 : 1 200 000. Markierung $^1/_2$ Sek.

nochmals, wenn auch abgeschwächt, erzielen. Bei Konzentrationen von 1:1 200 000 und darunter bis 1:2 000 000 kam der Doppelgipfel, zu-

gleich mit der Erhöhung der Zuckungskurve, sofort und besonders schön heraus. Bei diesen geringen Konzentrationen blieben die hohe Arbeitsleistung und der Doppelgipfel lange bestehen.

Der Befund, daß Veratrin auf die roten Muskeln gar nicht oder doch fast gar nicht wirkt, insbesondere in striktem Gegensatz zum weißen Muskel keine Contractur, keinen Doppelgipfel, erzeugt, widerspricht durchaus den bisher gültigen Anschauungen, wonach erstens das Veratrin in typischer Weise tonussteigernd wirken soll und zweitens die roten Muskeln gerade Tonusmuskeln sind. Nach dieser Annahme müßten rote Muskeln besonders intensiv auf Veratrin reagieren. Zur gleichen Voraussetzung führt auch die Botazzische Sarkoplasmatheorie, nach der die Wirkung des Veratrins in einer Verstärkung der langsamen Sarkoplasmakontraktion besteht und die demnach am sarkoplasmareichen roten Muskel besonders zu erwarten wäre. Botazzi glaubte in der typischen Veratrinreaktion des relativ langsam zuckenden Krötenmuskels einen Beweis für solche Anschauung zu finden. Daß aber der Krötenmuskel (Gastrocnemius) etwa leichter und intensiver auf Veratrin reagiere als der flinkere Froschmuskel, davon konnte ich mich in Durchströmungsversuchen nicht überzeugen. Der Krötenmuskel ist also hinsichtlich seiner Reaktion auf Veratrin eher den flinken (weißen) Muskeln einzureihen.

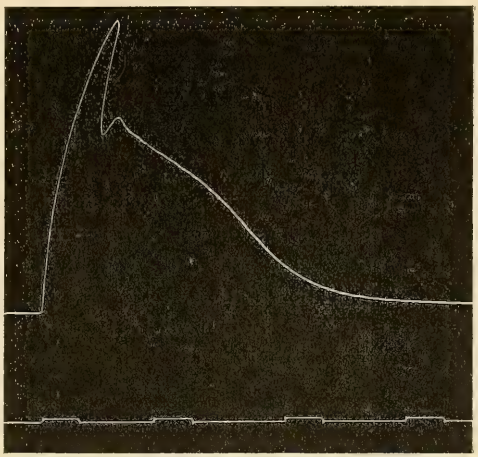


Abb. 6. Weißer M. extensor communis unter Veratrinwirkung.

Meine Befunde über den Unterschied im Verhalten der beiden Muskelarten gegenüber Veratrin stehen keineswegs allein da. Es zeigt sich, daß schon früher vereinzelt Ähnliches beobachtet wurde, ohne daß jedoch immer die Beobachtung richtig gewertet worden wäre. So kann man bei Carvallo und Weiss feststellen — und diese Autoren haben selbst darauf hingewiesen —, daß der rote Radialis internus des Kaninchens erheblich weniger auf Veratrin reagiert als der weiße Externus. Wir können an Hand meiner Beobachtungen nun sagen, daß der Internus, da er auf Veratrin, wenn auch nur schwach, reagiert, sicher kein rein roter Muskel, sondern viel eher ein Zwischending zwischen rotem und

weißem Muskel ist. Die von Overend (a. a. O.) wiedergegebene Kurve eines unter Veratrinwirkung gereizten roten Muskels, des Soleus des Kaninchens, ist alles andere als typisch, und besonders beachtenswert erscheint mir in diesem Zusammenhange, daß Gregor[1]) am langsam zuckenden Musc. dorsalis scapulae des Frosches die Veratrinwirkung niemals in typischer Weise beobachten konnte, während sie beim schnellzuckenden Musc. triceps brachii ohne weiteres zu erhalten war. Ich glaube daher feststellen zu können, daß der typische langsame (rote) Muskel durch seine negative Reaktion gegenüber Veratrin geradezu gekennzeichnet ist.

Durch diese Feststellungen ist nicht nur ein kennzeichnender Unterschied im pharmakologischen Verhalten der beiden Muskelarten nachgewiesen — wir werden noch weitere zu schildern haben — vielmehr greifen sie an die Fundamente der bisher verbreitetsten Theorien der Veratrinwirkung. Ich habe schon auseinandergesetzt, daß und warum meine Befunde sowohl die Overendsche Erklärung, als die von Botazzi gegebene als nicht haltbar erscheinen lassen. Es ist klar, daß man sich mit solch negativer Kritik nicht zufrieden geben wird und zum mindesten den Versuch unternehmen muß, eine neue Erklärung an die Stelle der alten zu setzen, die den Befunden dieser Arbeit gerecht wird. Inzwischen haben eigene, zusammen mit Neuschloß durchgeführte, und auf den Anschauungen Embdens über die funktionelle Bedeutung der Permeabilität der Muskelfaser-Grenzschichten beruhende Untersuchungen die Lehre von der Veratrinwirkung auf eine neue, physikalisch-chemische Basis gestellt. Die bisherigen Anschauungen erwiesen sich als ungenügend, nicht nur um meine neuen Befunde, sondern, wenn man es genauer betrachtet, auch die älteren zu erklären. Indem ich auf die später erscheinenden Ergebnisse unserer Veratrinstudien verweise, sei hier lediglich so viel gesagt, als schon bei Abschluß der hier geschilderten Versuche klar lag und was im Grunde auch den Weg zu den neuen Anschauungen weist.

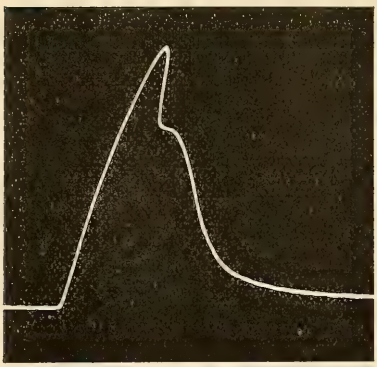


Abb. 7. Weißer M. extensor communis. Späteres Stadium der Veratrinwirkung.

Es ist schon aus der Betrachtung der dieser Arbeit beigegebenen Kurven ersichtlich (vgl. insbes. Abb. 3c mit Abb. 7), daß der rote Muskel schon normalerweise eine Zuckungskurve schreibt, wie sie der

[1]) Gregor, Pflügers Arch. f. d ges. Physiol. **101**. 1904.

weiße erst nach Behandlung mit Veratrin aufweist. Man gewinnt den Eindruck, als ob der weiße Muskel durch Veratrin erst in den Zustand gebracht wird, in dem sich der rote Muskel schon von vornherein befindet. Es liegt nahe, an Unterschiede des physikalisch-chemischen Zustandes der beiden Muskelfaserarten sowie des vergifteten und unvergifteten weißen Muskels zu denken. Wir werden in der erwähnten nachfolgenden Arbeit die Richtigkeit dieser Anschauung erweisen und wir machen besonders auf die neuesten Veröffentlichungen Embdens aufmerksam, in denen wesentliche Unterschiede im physikalisch-chemischen Verhalten und im Tätigkeitsstoffwechsel verschiedener Muskelarten aufgedeckt werden[1]).

5. Die Wirkung des Physostigmins auf rote und weiße Muskeln.

Wir begegnen auch hier einem sehr regelmäßigen und klaren Unterschiede im Verhalten der beiden Muskelarten, nur daß er, rein äußerlich betrachtet, gerade im entgegengesetzten Sinne ausfällt, wie es beim Veratrin der Fall ist. Es handelt sich um eine sehr charakteristische

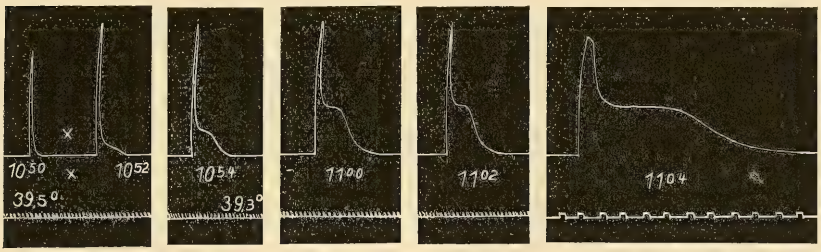


Abb. 8. Aufeinanderfolgende Stadien der Wirkung von Physostigmin. salicyl. 1 : 300 000 (bei ×) auf den roten M. semitendinosus. Markierung $^1/_2$ Sek.

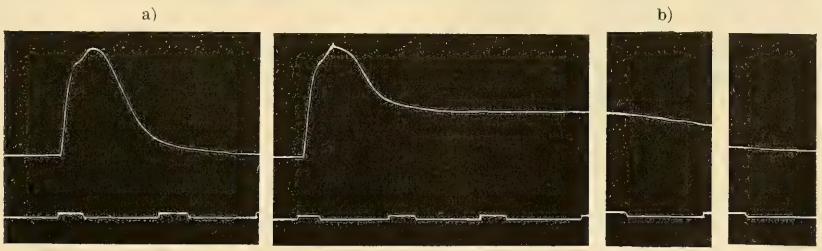


Abb. 9. a) Normalkurve. b) Derselbe Muskel unter Physostigmin. salicyl. 1 : 300 000.

Contractur im absteigenden Schenkel, die nur beim roten Muskel aufzutreten scheint, da ich sie unter keinen Verhältnissen beim weißen

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **113**, 5. 1921.

Muskel erzielen konnte. Diese Erscheinung, die auf Abb. 8 u. 9 wiedergegeben wird, tritt bei Konzentrationen 1:300 000 Physostigmin. salicyl. oder darunter als eine typische Nachcontractur auf, die etwa in der Mitte des absteigenden Schenkels der normalen Kurve, meist niedriger, beginnt und langsam abschwellend über 3 Sekunden verläuft. Von der Veratrincontractur ist diese Form des Zuckungsverlaufs durchaus verschieden. Niemals findet man eine zweite schnelle Zuckung wie beim Veratrin, sondern stets jene plötzliche Verlangsamung der Erschlaffung, die in der Mitte oder dem unteren Drittel des Abfalles der Primärzuckung einsetzt. Fast alle meine Versuche lassen das in der Literatur häufig beschriebene sog. Physostigminzucken vermissen. Nur zweimal habe ich an roten Muskeln über längere Zeit hin kleine, in größeren Intervallen aufeinanderfolgende, spontane Zuckungen beobachten können. Da die bekannten fibrillären Zuckungen nach Physostigmin zweifellos auf Erregung motorischer Endapparate im Muskel zurückzuführen sind, so darf man vielleicht an ein ausnahmsweise längeres Überleben von Nervenendigungen in diesen beiden Fällen denken. Das ebenfalls schon häufig beschriebene Höherwerden der Zuckungen nach Physostigmin war auch bei meiner Versuchsanordnung meist deutlich erkennbar, und zwar fand es sich bei beiden Muskelarten (Abb. 10).

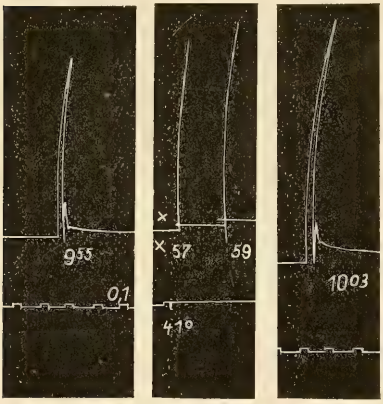


Abb. 10. Wirkung von Physostigmin. salicyl. 1 : 300 000 auf weißen Muskel.

Wir sind über den feineren Mechanismus der Physostigminwirkung heute noch zu wenig orientiert, als daß wir auch nur Vermutungen über die Ursache der Contractur der roten bzw. des Unterschiedes im Verhalten der roten und weißen Muskeln gegenüber Physostigmin anstellen könnten. Eine physikalisch-chemische Analyse der Wirkungsweise des Giftes und unter Berücksichtigung der verschiedenen Struktur der beiden Muskelarten wird auch hier zweifellos zum Ziele führen. Es sei hier noch darauf hingewiesen, daß der Krötenmuskel ebenso wie gegenüber Veratrin (s. oben), auch gegenüber Physostigmin in einigen Versuchen sich nicht wie ein roter Muskel, sondern wie ein weißer Muskel verhielt, da er die Contractur nicht aufwies. Hier muß auch der neuen Untersuchungen von H. Schaeffer[1]) gedacht werden. Er konnte in Versuchen am Ergographen zeigen, daß subcutane Injektion

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 42. 1920.

parasympathisch erregender Gifte, wie Pilocarpin und vor allem Physostigmin, die unter bestimmten experimentellen Bedingungen bei besonders disponierten Individuen auftretende Tiegelsche Contractur zu verstärken vermag, daß parasympathisch lähmende wie Atropin und Scopolamin sie zum Verschwinden bringen und daß insbesondere das sympathisch erregend wirkende Adrenalin (bei intramuskulärer Injektion) das Auftreten der Tiegelschen Contractur beeinträchtigt oder gar völlig verhindert. Auch ließ sich eine antagonistische Wirkung der Gifte bei aufeinanderfolgender Injektion nachweisen. Da die gleichen Erscheinungen auch dann auftreten, wenn der Muskel vollständig sensibel und motorisch gelähmt ist, so wird die Wirkung der Gifte mit Recht als eine periphere angesehen. Schaeffer nimmt an, daß die receptiven neuromuskulären Endapparate, nicht die contractile Substanz selbst, Angriffspunkte des Giftes seien, ohne daß jedoch diese Frage durch seine Überlegungen und Versuche als entschieden zu betrachten wäre. Wie wir sahen, bewirkt Physostigmin in meinen Versuchen am roten Muskel eine sehr ausgesprochene Contractur. Daß es sich hierbei um eine Wirkung auf Nervenendapparate handelt, dafür geben mir die zahlreichen Versuche bisher keine Anhaltspunkte. Vor allem habe ich auch in Versuchen mit dem typisch-parasympathisch erregenden Gifte Muscarin keinen Einfluß auf den Verlauf der Zuckung feststellen können.

Aber selbst, wenn ein gewisser Antagonismus zwischen Physostigmin und Adrenalin sich auch in Versuchen am überlebenden roten Muskel ergeben sollte, so ist damit die Frage nach dem Wirkungsmechanismus noch nicht gelöst. Wir werden damit zu rechnen haben, daß, ebenso wie wir es in einer folgenden Arbeit für das Veratrin zeigen werden, auch die Wirkungsweise anderer Gifte in weitem Maße durch Beeinflussung des physikalisch-chemischen Zustandes der Muskelkolloide sehr wesentlich bedingt wird. Durch solche Betrachtungsweise wird die bisher übliche Fragestellung nach dem Wirkungsort durch die nach dem Wirkungsmechanismus abgelöst werden.

In einer sehr großen Zahl von Versuchen habe ich noch viele verschiedene Gifte auf ihre Wirkung gegenüber den beiden Muskelarten geprüft, immer im Hinblick auf die Frage nach einem Unterschied in den Wirkungen, der auf die Existenz vegetativer Nerven oder auf verschiedenen Gehalt an Endigungen solcher Nerven hinweisen könnte. Aus allen diesen Versuchen, welche die Zahl von 60 überschreiten, ergaben sich enttäuschend wenige Ergebnisse. Es kamen zur Untersuchung: Atropin, Muscarin, Cholin, Adrenalin, Tetrahydro-β-naphthylamin, Coffein und Theobromin, Cocain, Strophantin, Nicotin, Kreatin, Glycerin, Guanidin, Baryumchlorid, $CaCl_2$, $MgSO_4$, NaH_2PO_4. Wohl erhielt man die typische Erhöhung der Kurve nach ziemlich hohen Dosen Coffeins und Theobromins, und die schnelle Lähmung

durch sehr kleine Dosen Nicotin. Sonst aber waren charakteristische Erscheinungen nicht zu erkennen. Selbst die typischen Muskelgifte Baryumchlorid und Guanidin blieben ohne irgendwelche Wirkung, abgesehen von der bei höheren Dosen einsetzenden, uncharakteristischen Lähmung. Die Erklärung muß zum guten Teil darin gesucht werden, daß die Mehrzahl dieser Substanzen nicht oder schlecht in den unversehrten Muskel eindringt. Tatsächlich erhielt ich mit $BaCl_2$ sofort eine wesentliche Steigerung der Zuckungshöhe, als ich das Gift mittels einer feinen Kanüle in den Muskel injizierte.

Einer besonderen Erwähnung bedarf noch das Verhalten der Muskeln gegenüber Ammoniak.

6. Ammoniakwirkung auf rote und weiße Muskeln.

Auch hier ergab sich ein sehr ausgesprochener Unterschied im Verhalten der beiden Muskelarten. Auf Zusatz von nur ein bis zwei Tropfen einer ca. 6,5 proz. NH_3-Lösung zu der Lockelösung (30 ccm) antwortete der rote Muskel jedesmal mit einer steilen und ziemlich schnellen Kontraktion, die, allmählich ansteigend und auf Zusatz einiger weiterer Tropfen stark zunehmend, sehr erhebliche Grade annahm. Die schließlich erreichte Verkürzung betrug das Mehrfache der einfachen Zuckungshöhe und übertraf bei weitem die bei tetanischer Reizung zu erzielende Zusammenziehung (Abb. 12a u. b). Trotzdem konnte sie, wenigstens zum größten Teil, durch Einbringen des Muskels in reine Lockelösung rückgängig gemacht werden. Die Abnahme der Erregbarkeit und ihr Wiederauftreten im Stadium der Contracturabnahme entsprachen den schon oft von anderen Autoren beschriebenen Erscheinungen. (Vgl. hierzu insbesondere Schwenker, Arch. f. d. ges. Physiol. **157**, 914.)

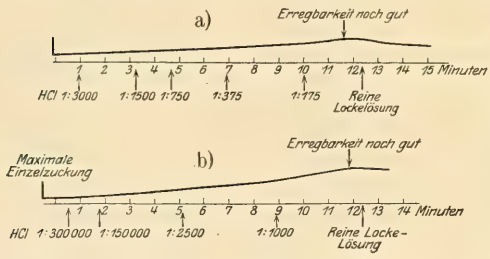


Abb. 11. Wirkung von HCl auf den weißen a) und den roten Muskel b).

Durchaus anders war das Bild beim weißen Muskel (Abb. 12c). Selbst das Mehrfache der NH_3-Dosis, die beim roten starke Contractur bedingt, wirkte auf den weißen kaum oder doch nur in geringem Maße ein. Das Bild war in allen Versuchen das gleiche. Dabei ist zu bemerken, daß anscheinend auch andere Basen, insbesondere organische, ähnlich wirken und den gleichen Unterschied der Empfindlichkeit der beiden Muskelarten zeigen, wie ich in zwei Versuchen mit freiem Cholin beobachten konnte. Es ist demnach die Ammoniakcontractur zum mindesten in ihrer Intensität in sehr weitgehendem Maße von der Muskel-

art abhängig. Man kann kaum annehmen, daß es sich um Verschiedenheiten der Eindringungsgeschwindigkeit handelt bei einer so flüchtigen und lipoid- wie wasserlöslichen Substanz. Vielleicht haben wir es bei der NH_3-Contractur mit einer typischen Reaktion des Sarkoplasmas zu tun, die naturgemäß bei dem sarkoplasmareicheren roten Muskel intensiver ausgeprägt sein müßte, als bei dem weißen. Ich nehme an, daß man bei der systematischen Untersuchung verschiedener Muskeln auf ihre Contracturempfindlichkeit gegenüber NH_3 eine ganze Skala von Wirkungsgraden finden wird, die zur Charakterisierung der einzelnen Muskeln hinsichtlich ihrer Eigenschaft als langsamer, sarkoplasmareicher und flinker, sarkoplasmaarmer in ähnlicher Weise dienen könnte, wie die Veratrinreaktion. Es sei schließlich noch bemerkt, daß ich in einigen Versuchen mit Zusatz von HCl keinen wesentlichen Unterschied im Verhalten der beiden Muskelarten fand, es sei denn, daß der rote Muskel empfindlicher schien als der weiße, und daß im

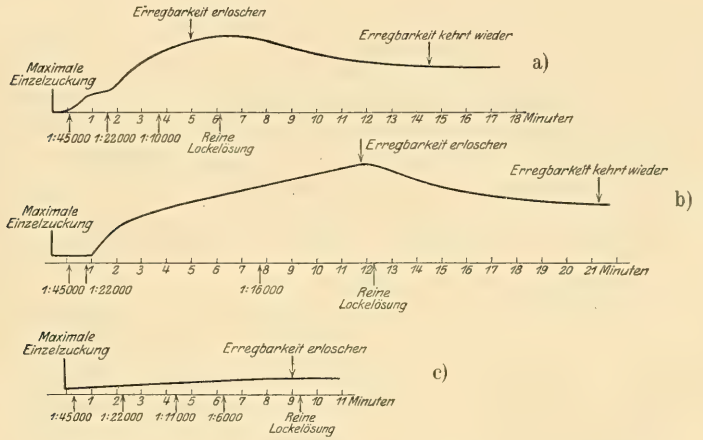


Abb. 12. Wirkung von NH_3 auf den roten a) und b) und den weißen Muskel c).

übrigen beide verhältnismäßig sehr wenig stark auf Säure sich kontrahierten (s. Abb. 11). Der Unterschied gegenüber NH_3 fiel natürlich beim roten Muskel besonders auf.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine einfache Versuchsanordnung beschrieben, die es gestattet, rote und weiße Warmblüter- (Kaninchen-) Muskeln eine Reihe von Stunden gut erregbar außerhalb des Tierkörpers zu erhalten.

2. Im Unterschied zum weißen Muskel zeigt der rote stets einen zweiten Gipfel im absteigenden Schenkel der Zuckungskurve.

3. Auf Veratrin reagiert nur der weiße flinke Muskel in der typischen Weise mit starker Erhöhung der Zuckung und der Contractur bzw. dem zweiten Gipfel im absteigenden Schenkel. Der rote Muskel dagegen ändert die Höhe der Zuckung wenig, die Form überhaupt nicht. Die Bedeutung dieses Befundes für die Veratrintheorien von Overend und Botazzi wird erörtert.

4. Physostigmin gibt am weißen Muskel lediglich eine geringe Erhöhung der Zuckungskurve. Am roten tritt hierzu regelmäßig eine langanhaltende, sehr charakteristische Contractur im absteigenden Schenkel.

5. Ammoniak führt am roten Muskel schon in geringen Kontraktionen zu überaus starker, aber reversibler Contractur; am weißen Muskel ist, selbst bei Anwendung der vielfachen Dosis, die Contractur nur geringfügig.

Nachtrag bei der Korrektur.

Seit Abschluß der vorliegenden Arbeit haben eigene neue Untersuchungen zu Ergebnissen geführt, die für die Frage der vegetativen Innervation der Skelettmuskulatur von Bedeutung sein dürften. In Durchströmungsversuchen an Kröten beobachtete ich eine durch Cholin bewirkte reversible Contractur[1]). Im Hinblick auf die bekannte, um das Mehrfache stärkere parasympathisch erregende Wirkung des acetylierten Cholins ging ich zu Versuchen mit einem reinen, krystallinischen Präparat von Acetylcholin-Chlorhydrat über. Die wesentlichen Ergebnisse sind folgende.

1. Taucht man Gastrocnemien von Temporarien oder Kröten in eine Ringerlösung mit 1:200000 bis 1:100000 Acetylcholin-Chlorhydrat, so ziehen sie sich ziemlich schnell zusammen und gehen in Dauercontractur über. Diese Contractur kann stundenlang bestehen bleiben, solange der Muskel sich in der Giftlösung befindet, ohne daß doch die Erregbarkeit für direkte elektrische Reizung geschädigt würde. Zurückbringen in reine Ringerlösung hebt die Contractur schnell auf.

2. Atropin. sulfur. 1:1000 zugleich mit Acetylcholin 1:100000 bringt die Contractur schnell zum Verschwinden. Vorbehandlung des Muskels mit Atropin während 10—15 Minuten macht nachfolgendes Einbringen in Acetylcholinlösung unwirksam.

3. Novocain 1:1000 wirkt ähnlich wie Atropin gegenüber der Acetylcholincontractur.

4. Das Acetylcholin wirkt nur von der Stelle des Nerveneintritts aus. Eintauchen des Muskels mit Ausschluß der Nerveneintrittsstelle

[1]) Schon von Böhm erwähnt Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 265. 1908.

oder Eintauchen des Nerven allein ist unwirksam (receptive Substanz von Langley).

5. Ein durch Curaresierung des ganzen Tieres gelähmter Muskel reagiert auf Acetylcholin in normaler Weise. Eintauchen eines Nervmuskelpräparates in Curarelösungen 1:10000 + Acetylcholin 1:100000 beeinflußt die indirekte Erregbarkeit zunächst gar nicht (Böhm), hebt aber die Acetylcholincontractur genau so auf wie Atropin. (Vgl. Langleys Antagonismus zwischen Curare und Nicotin.)

Es ist kein Zweifel, daß diese Befunde für die Frage der parasympathischen Innervation des Muskels von Wichtigkeit sind. Zugleich sind sie geeignet, eine Reihe anderer Fragen, welche die pharmakologische Contractur betreffen, insbesondere auch die Langleyschen Nicotinstudien, in einem neuen Lichte erscheinen zu lassen. Hierüber wird die demnächst erscheinende erste Mitteilung dieser Untersuchungsreihe Näheres bringen.

Wirkung des Cocains auf das Froschherz und seine Gewöhnung an das Gift.

Von

M. Kochmann[1]).

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle.)

Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. April 1921.)

Es war ursprünglich geplant worden, die Wirkung der Lokalanästhetica auf das Froschherz einer vergleichenden Untersuchung zu unterziehen. Im Lauf der Arbeit zeigte es sich, daß mit dem Cocain eine Reihe von Ergebnissen erzielt wurde, die einer Veröffentlichung wert erscheinen dürften.

Über die Wirkung des Cocains auf das Froschherz liegen eine Anzahl von Arbeiten vor, die Poulsson[2]) in dem betreffenden Abschnitt des Handbuchs der experimentellen Pharmakologie von Heffter kritisch zusammengestellt hat. Die einen Autoren halten das Cocain für ein diastolisch wirkendes Herzgift (vgl. v. Anrep), das in sehr kleinen Gaben keinen Einfluß zeigt, nach Mosso aber das Herz zu erhöhter Frequenz und Vergrößerung der Amplitude anregt. Nach diesem eben genannten Untersucher soll das Herz auf große Gaben von Cocain einen systolischen Stillstand zeigen, was von Dastre und Pouchet bestätigt wurde. In neuester Zeit hat Weiler[3]) diastolische Erweiterung mit starker Pulsverlangsamung und schließlich Herzstillstand in Diastole beobachtet. Im Anfang konnte bei Pulsverlangsamung eine Zunahme der Amplitude wahrgenommen werden. Verschiedene Autoren berichten über eine Arrhythmie des Herzschlages. Rippel[4]) führt diese Erscheinungen (regelmäßige Vorhofkontraktionen bei Unregelmäßigkeit in der Schlagfolge der Kammer) auf Erschwerung des Überganges der Reize vom Vorhof zur Kammer zurück. Zur Erklärung der Tatsache, daß die Vorhöfe länger schlagen als die Kammer, nimmt v. Anrep

[1]) Ein Teil der Versuche wurde unter Mitwirkung des Herrn Dr. G. Apitz, damals Volontärassistent am Institut, angestellt.

[2]) E. Poulsson in A. Heffter, Handb. d. experim. Pharmakologie. Berlin 1920.

[3]) L. Weiler, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **80**, 131. 1917.

[4]) A. Rippel, Arch. f. Pharmazie **258**, 287. 1920.

an, daß die Cocainempfindlichkeit des Ventrikels größer als die der Vorhöfe sei.

Die Versuche, die im folgenden beschrieben werden, wurden an den isolierten Froschherzen frisch gefangener Sommer- und Winterfrösche, zum Teil aus besonderen Gründen an den Herzen überwinterter Tiere angestellt. R. esculenta und temporaria hatten im allgemeinen die gleichen Versuchsergebnisse.

Die Herzen schlugen an der Straub-Fühnerschen Kanüle, die Füllung betrug 1 ccm Ringerlösung, die folgendermaßen zusammengesetzt war: Für Sommerfrösche: NaCl 6,0 g, KCl 0,075 g, $CaCl_2$ 0,1 g, $NaHCO_3$ 0,1 g auf 1000,0 ccm H_2O; für Winterfrösche[1]): NaCl 6,0 g, $CaCl_2$ 0,24 g, KCl 0,42 g, $NaHCO_3$ 0,3 g auf 1000,0 ccm H_2O. Am besten schlagen die Herzen, wenn man sie nach der Entnahme aus dem Tier etwa eine Stunde mit einer verdünnten Froschblut-Ringerlösung arbeiten läßt und erst nachher diese Blutlösung durch reine Ringerlösung mehrmals ersetzt. Die Lösungen des Cocains wurden in der Weise hergestellt, daß wir zunächst eine Lösung von $^n/_{100} = 0{,}34\%$ Cocainum hydrochloricum in destilliertem Wasser bereiteten. Die erforderlichen Verdünnungen wurden jedesmal frisch aus dieser Stammlösung hergestellt, weil das Cocain in den schwachen Konzentrationen bei alkalischer Reaktion schnell einer Spaltung unterliegt. Auch die Stammlösung wurde mindestens alle Wochen erneuert.

Große Cocaingaben: $^1/_{1000}$ Mol.-Lösungen $= 0{,}034\%$ rufen fast unmittelbar nach der Beschickung der Kanüle mit der Giftlösung diastolischen Herzstillstand hervor.

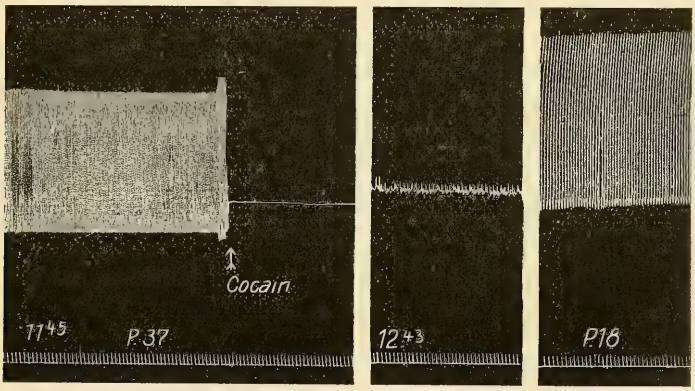


Abb. 1. Wirkung von $^n/_{1000}$ Cocain · HCl. Stillstand und allmähliche Erholung bis zur Halbierung.

Der Ventrikel steht zuerst still, während der Vorhof noch einige Zeit weiter schlägt. Das Herz bläht sich sichtbar langsam auf und sieht schließlich wie ein straff mit Luft gefüllter Ballon aus. Seine Form nähert sich also der einer Kugel, das heißt, es wird im Querdurchmesser

[1]) Nach C. Amsler und A. Fröhlich, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **11**, 107. 1920.

erweitert und in der Längsachse verkürzt, so daß bei der gewöhnlichen Aufschreibung der Herzkontraktionen (Übertragung der Bewegungen der Herzspitze auf einen leichten Schreibhebel) die Fußlinie trotz maximaler Diastole nach oben steigt und dadurch einen gewissen Kontraktionszustand vortäuscht. Nach $^1/_2$—1 Stunde setzen, ohne daß ein Wechsel der Herzfüllung stattgefunden hätte, die Vorhofskontraktionen wieder ein, die so stark werden, daß sie den Ventrikel, der immer noch schlaff ist, passiv mitnehmen. Schließlich beginnen auch die Ventrikelkontraktionen. Das Herz ist also wenigstens teilweise erholungsfähig. Es bleibt aber bei dieser Konzentration geschädigt, indem jede zweite Kammerkontraktion ausfällt, während regelmäßige Vorhofskontraktionen vorhanden sind, es bleibt also Pulshalbierung bestehen. Auch ein Wechsel der Giftlösung auf giftfreie Ringerlösung bringt das Herz nicht mehr zum regelrechten Schlagen.

$^1/_{2000}$ Mol.-Lösung ruft manchmal noch diastolischen Stillstand hervor, meistens aber werden die Kontraktionen nur bedeutend kleiner und langsamer, es fallen Kammerkontraktionen aus, die Vorhöfe können, wenn auch verlangsamt, regelmäßig weiterschlagen. So kommt es unter Umständen zum Ausfall mehrerer Kontraktionen hintereinander oder nur zur Halbierung, Drittelung usw. des Pulses. Spontane Erholung ohne Entfernung der Giftlösung ist möglich, wenn auch nicht vollständig, da der Puls halbiert bleibt. Wechsel auf giftfreie Ringerlösung kann den Herzschlag wieder regelmäßig gestalten, ja es wird sogar öfters beobachtet, daß danach eine allerdings vorübergehende Erhöhung der Pulsfrequenz eintritt.

Die Verdünnungen von $^1/_{4000}$—$^1/_{10\,000}$ Mol.-Lösung haben ähnliche, wenn auch selbstverständlich geringere Wirkungen als die eben geschilderten. Spontane Erholung konnte, obwohl die Giftlösung in der Kanüle nicht gewechselt wurde, von $^1/_{6000}$ Mol.-Lösung fast stets beobachtet werden. Die Erholung geht in der Weise vor sich, daß allmählich immer weniger Kammerschläge ausfallen, bis endlich auf jede zweite Vorhofkontraktion eine Kammerkontraktion eintritt. Auf diese Halbierung des Pulses folgt schließlich eine Drittelung, Viertelung usw., das heißt es fällt nur noch die dritte, vierte, fünfte usw. Kammersystole aus. Auf diese Weise kommt es zu einer Gruppenbildung von einer Anzahl regelmäßiger Herzkontraktionen, die durch eine einem ausfallenden Herzschlag entsprechende Pause voneinander getrennt sind. Diese Pausen werden immer seltener, die Gruppen regelmäßiger Herzschläge immer größer und schließlich ist der Herzschlag wieder vollkommen hergestellt.

Bei $^1/_{20\,000}$ Mol.-Lösung können die eben geschilderten charakteristischen Erscheinungen der Rhythmusstörung noch auftreten. In manchen Fällen kommt es aber nicht mehr dazu, sondern nur zu einer

Pulsverkleinerung und -Verlangsamung ohne Ausfall von Kammersystolen.

Mittlere Konzentrationen: von $^1/_{40\,000}$—$^1/_{100\,000}$ Mol.-Lösung bedingen nur noch im absteigenden Maße eine Pulsverkleinerung und -Verlangsamung. Spontane Erholung ist regelmäßig zu beobachten. Bei Wechsel der Giftlösung auf giftfreie Ringerlösung kommt es bei fast allen Konzentrationen zu einer vollkommenen Entgiftung. Die Schädigung ist also im weitesten Umfang reversibel.

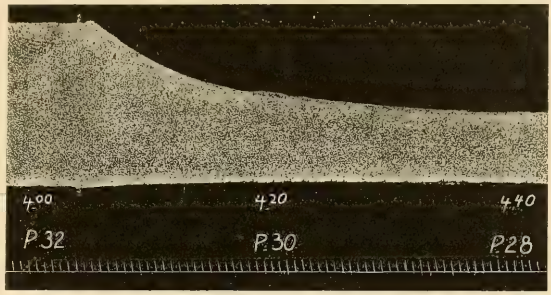
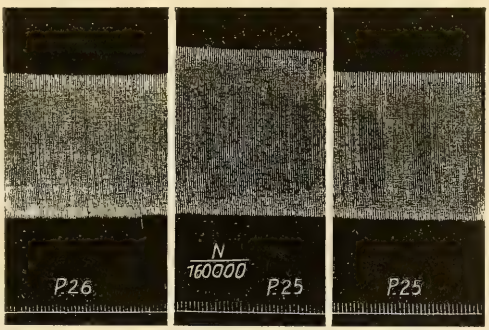


Abb. 2. Cocain HCl $^n/_{20\,000}$. Verkleinerung und Verlangsamung ohne Gruppenbildung.

Bei ganz kleinen Konzentrationen: z. B. $^1/_{160\,000}$ Mol.-Lösung wurde, besonders bei überwinterten Temporarien, eine Zunahme der Kontraktionsgröße gesehen, wobei der Puls entweder gleich bleibt oder eine geringe Verlangsamung aufweist. In einigen Fällen kam es sogar zu einer kleinen Beschleunigung des Pulses. Auch diese Veränderungen sind durch Wechsel der Cocainlösung auf giftfreie Ringerlösung reversibel.

Um die Gabe, die eine Vergrößerung des Herzschlages hervorruft, mit mehr Sicherheit zu treffen, sind wir in der Weise vorgegangen, daß wir nicht die Gesamtfüllung des Herzens gegen die Cocainlösung austauschten, sondern daß wir nur $^1/_{10}$ ccm des Kanüleninhalts entnahmen und dafür die gleiche Menge einer dünnen Cocainlösung hinzufügten. Wendet man z. B. eine $^1/_{30\,000}$ Mol.-Lösung an, so wird diese durch den Kanüleninhalt um das Zehnfache verdünnt ($= ^1/_{300\,000}$). Nach kurzer Zeit wird von neuem $^1/_{10}$ ccm des Kanüleninhaltes entnommen und gegen die gleiche Menge der $^1/_{30\,000}$ Cocainlösung ausgetauscht. Auf diese



a) b) c)

Abb. 3. Cocain HCl $^n/_{160\,000}$ a) vor der Vergiftung. b) Vergrößerung des Herzschlages während der Cocainwirkung. c) nach Wechsel auf R.-L. wieder Absinken der Amplitude.

Weise gelingt es, ganz allmählich die Konzentration zu steigern[1]). Abb. 4, die eine Steigerung der Amplitudengröße bei vermehrtem Pulsschlag zeigt, ist auf diese Weise gewonnen worden.

Die an der Straub-Fühnerschen Kanüle schlagenden Herzen, die ihre Bewegungen mittels Häkchenschreibung aufzeichnen, lassen zunächst nur die Veränderungen in der Längsachse erkennen. Aber auch diese Veränderungen können, wie schon oben hervorgehoben worden ist, aus rein mechanischen Ursachen undeutlich gemacht oder verdeckt werden. Um nun über die Änderung des Herz volumens Aufschluß zu erhalten, gingen wir in der Weise vor, daß wir das Herz in ein kleines Glasgefäß luftdicht einsetzten und durch Luftübertragung die Volumenänderungen des Herzens durch eine empfindliche Mareysche Trommel aufzeichnen ließen. Wenn die Gummimembran der Mareyschen Trommel gut, das heißt luftdicht und mit der nötigen Spannung, aufgebunden wird, und das Gewicht des Schreibhebels möglichst klein ist (feiner Strohhalm), so sind die Ausschläge der Mareyschen Kapsel in verhältnismäßig weiten Grenzen den Volumenänderungen proportional, wovon man sich durch die Eichung überzeugen kann. Die Versuchsanordnung im einzelnen ergibt sich aus der beigefügten Skizze (Abb. 5).

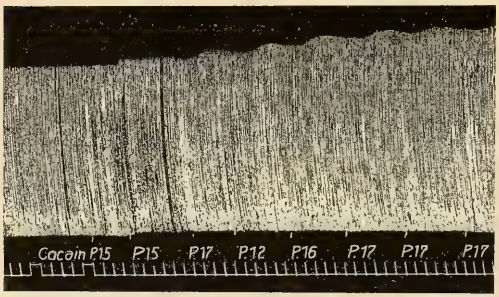


Abb. 4. Allmähliche Steigerung der Cocainkonzentration von $^{n}/_{300\,000}$ beginnend. Pulsbeschleunigung und Vergrößerung der Amplitude.

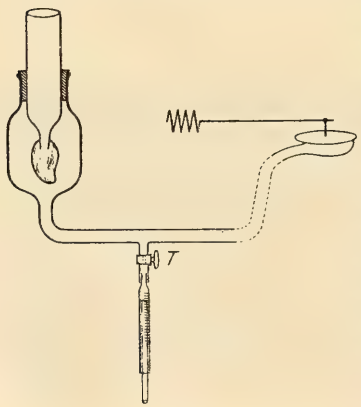


Abb. 5.

[1]) Unter der Voraussetzung, daß keine Zerstörung des Giftes stattfindet, läßt sich die erreichte Konzentration nach der Formel berechnen $x = a - \left(\frac{b}{c}\right)^n$, wobei a die ursprüngliche Menge, $\frac{b}{c}$ die nach jedem Wechsel zurückbleibende giftfreie Flüssigkeitsmenge und n die Zahl bedeutet, wie oft Giftlösung zugefügt wurde. Im vorliegenden Fall ist $x = 1 - \left(\frac{9}{10}\right)^n$. Hier wie schon oft hatte ich mich des mathematischen Rates von Herrn Geh. Rat Wangerin zu erfreuen, dem ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Die Eichung wurde in der Weise vorgenommen, daß an dem freien Ende der durch Hahn zu verschließenden T-Kanüle T mittels Gummischlauchs eine feine, zur Hälfte mit Wasser gefüllte Spritze (Liebergsche Tuberkulinspritze) angefügt wurde. Durch Verschieben des Spritzenstempels um $^1/_{10}$ oder $^1/_{20}$ ccm läßt sich die Mareysche Kapsel gut auf 0,1 und 0,05 ccm eichen [1]).

Mit Hilfe dieser Methode stellten wir fest, daß kleine Cocaingaben eine geringe Vergrößerung der Systole ohne Veränderung der Fußlinie der Kurve hervorrufen, während größere Konzentrationen eine sofortige diastolische Erweiterung des Herzens bedingen, die aber sehr bald etwas nachläßt. Gleichgültig, ob das Herz diastolisch stillsteht oder noch weiterschlägt, kommt es spontan wieder zu einem allmählichen Anstieg der Kurve. Jedoch erreicht diese mit ihrem Gipfelpunkt nach schädigenden Cocaingaben niemals die alte Höhe. Und auch die Fußlinie, die die diastolische Erweiterung anzeigt, bleibt unter der Fußlinie der Kurve vor der Cocaindarreichung. Nach kurzer Zeit, z. B. nach $^1/_{20\,000}$ Mol.-Cocainlösung, ist die Amplitudengröße fast ebenso hoch wie zuvor; die ganze Kurve liegt aber tiefer als vor der Giftdarreichung.

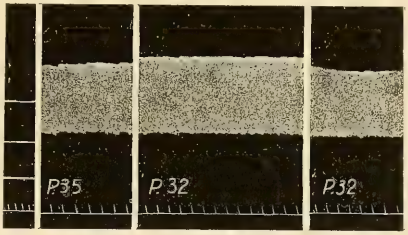
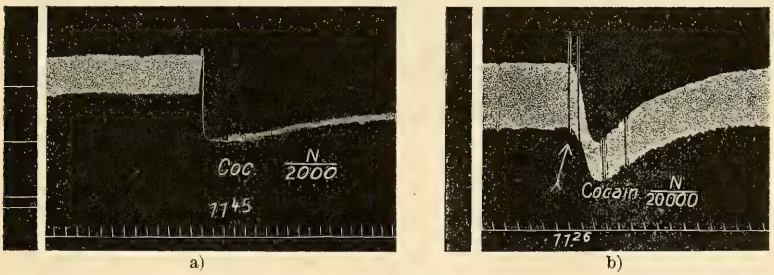


Abb. 6. Volumenschreibung. Wirkung kleiner Cocainkonzentration.

Wir können also die Ergebnisse Weilers (l. c.) für die mittleren Konzentrationen des Cocains bestätigen, der für diese Erscheinungen



a) b)

Abb. 7. a) Volumenschreibung. Diastolische Blähung des Herzens bei $^n/_{2000}$ Cocain · HCl.
b) Volumenschreibung. Diastolische Erweiterung und Abfall des Tonus.

eine Verringerung der „Elastizität" im Sinne Schmiedebergs annimmt. Wir möchten diese Erscheinungen kurz als eine Verringerung des Herzmuskeltonus bezeichnen. Die sonstigen toxischen Erscheinungen, Hal-

[1]) Wir haben gefunden, daß die Volumenschreibung mit der Mareyschen Kapsel einfacher und mindestens ebenso genau ist als mit dem uns zur Verfügung stehenden Pistonrekorder.

bierung usw., konnten natürlich auch bei dieser Methode der Registrierung wahrgenommen werden.

Zur Ergänzung wurden auch Versuche an dem in situ befindlichen Herzen von R. temporaria angestellt. Das Herz wurde zur Registrierung in der bekannten Weise nach Engelmann suspendiert und der ganze Frosch in einer feuchten Kammer gehalten, um die Eintrocknung des Herzens zu verhindern. Subcutane Injektionen von kleinen Cocaindosen zeigten keinerlei Einfluß auf Frequenz und Stärke des Pulses. Injektion von 10 mg Cocain. hydrochl. bewirkte vorübergehende Unregelmäßigkeit des Pulses. Injektion von 0,5 g Cocain pro Kilogramm Frosch (nach Poulsson die tödliche Dosis) bewirkte erst 2 Stunden nach der Einspritzung eine Halbierung des Pulses. Injektion von 20 mg Cocain bei einem Frosch von 17 g = 1,2 g pro Kilogramm Tier — also eine die tödliche bei weitem überschreitende Dosis — rief schon kurze Zeit nach der Einspritzung Halbierung und später starke Verlangsamung der Pulses hervor. Ungefähr $^3/_4$ Stunden blieben die Ventrikelkontraktionen ganz aus, während die Vorhöfe noch schwach weiterschlugen. Das Herz stand diastolisch und straff mit Blut gefüllt still. Nach rund 25 Minuten setzten spontan die Ventrikelkontraktionen wieder ein. Nach 14 Stunden schlug das Herz immer noch, wenn auch äußerst unregelmäßig. Einen systolischen Stillstand haben wir auch hierbei niemals gesehen.

Die beobachteten Wirkungen des Cocains auf das Froschherz lassen sich folgendermaßen erklären:

Die Zunahme der Amplitudengröße nach kleinen Gaben dürfte ungezwungen, besonders aber im Hinblick auf die Ergebnisse der Untersuchungen, die ich mit Daels[1]) am Warmblüterherzen angestellt habe, dahin gedeutet werden, daß die Reizbarkeit des Ventrikels zunimmt.

Die Verlangsamung der Schlagfolge der Kammer bei gleichzeitiger Verlangsamung des Vorhofes kann wohl auf eine beginnende Lähmung der Reizerzeugungsstätten zurückgeführt werden. Eine Mitwirkung des Vagus konnte am atropinisierten Herzen ausgeschlossen werden.

Für die Verkleinerung der Systolengröße der Kammer muß eine Abnahme der Erregbarkeit des Ventrikels angenommen werden. Dies geht aus Versuchen an Herzen hervor, die durch die erste Stanniusligatur stillgelegt worden waren und rhythmisch durch den Öffnungsschlag eines Induktionsstromes gereizt wurden. Aus der Stärke des Reizes (Rollenabstand der sekundären von der primären Spule des Schlitteninduktionsapparates) läßt sich ersehen, ob die Erregbarkeit des Herzens zu- oder abgenommen hat. Die rhythmische Reizung wurde mit Hilfe eines Apparates nach Art des Ludwig-Hüflerschen Strom-

[1]) M. Kochmann und F. Daels, Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap. **18**, 41. 1907.

wählers erreicht, bei dem die Schließungsströme abgeblendet sind, so daß nur der Öffnungsinduktionsschlag zur Wirkung gelangt. Die eine Elektrode des sekundären Stromes wurde in die Ringerlösung der Herzkanüle gebracht, während das Häkchen, das an der Herzspitze zur Übertragung der Bewegungen auf den Schreibhebel diente, als zweite Elektrode verwandt wurde. Ein feinster Platindraht stellte die Verbindung mit der sekundären Spule her. Bei denjenigen Konzentrationen, die neben Pulsverlangsamung eine Verkleinerung der Systolengröße hervorrufen, mußten die Rollenabstände vermindert werden, z. B. von 10 auf 5, ja auf 0 cm, um überhaupt Kontraktionen am Herzen hervorzurufen. Es nahm also die Erregbarkeit des Herzmuskels erheblich ab. Durch Wechsel auf giftfreie Ringerlösung war es in allen Fällen möglich, wiederum eine Zunahme der Erregbarkeit festzustellen.

Die Unregelmäßigkeit des Herzschlages, das Ausfallen von Ventrikelkontraktionen bei vorhandenem Vorhofschlag, könnte einmal darauf zurückgeführt werden, daß Störungen im Reizleitungssystem zwischen Vorhof und Kammer, also im Hisschen Bündel, durch das Cocain bedingt werden, eine Annahme, der sich auch Rippel (l. c.) zuzuneigen scheint.

Diese Möglichkeit konnte dadurch ausgeschlossen werden, daß die gleichen Störungen unter Cocainwirkung auftraten, wenn die Reizleitung zwischen Vorhof und Kammer durch die zweite Stanniusligatur vollkommen unterbrochen war.

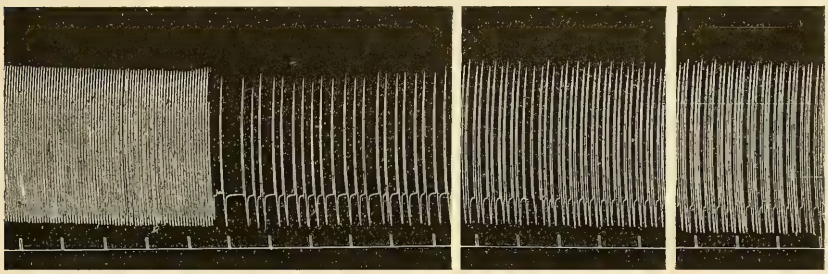


Abb. 8. II. Stanniusligatur. Trotz dessen Halbierung, Drittlung des Kammerschlages.

Auf der Kurve 8, die von solcher autonom schlagenden Herzkammer gewonnen wurde, sieht man den Ausfall einer oder mehrerer Systolen und schließlich als Anfang einer Erholung: die Gruppenbildung. Ein Vergleich dieser Kurven mit solchen vom nicht ligierten Herzen, z. B. Kurve 13 und 14 läßt bezüglich der Arrhythmie einen Unterschied nicht erkennen[1]).

[1]) A. Fröhlich und E. P. Pick (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **84**, 250. 1918) fanden, daß Cocain 1 : 5000 sowohl das ganze Herz, wie den autonom schlagenden Ventrikel dauernd diastolisch stillstellen.

Eine andere Erklärung für den unregelmäßigen Herzschlag konnte in der Verlängerung der refraktären Phase des Herzens gesucht werden, wie es Straub[1]) für das Antiarin und neuerdings Frey[2]) für das Strychnin festgestellt haben.

Durch die Untersuchungen Mareys[3]) und später W. Trendelenburgs[4]) wissen wir, daß der Ventrikel während der Kontraktion unerregbar ist und daß seine Erregbarkeit vom Beginn der Diastole an schnell wieder zunimmt. Wenn die Zunahme der Erregbarkeit, die Erholung nach der Erschöpfung durch die Kontraktion im Sinne Freys, sehr langsam vor sich geht, so kann es sich ereignen, daß der vom Sinus über die Vorhöfe kommende normale Reiz nicht genügt, um den Ventrikel zur Kontraktion zu bringen. Die Erregbarkeit der Kammer läßt sich am ganzen Herzen an der Größe des Reizes ermessen, der gerade imstande ist, eine Extrasystole des schlagenden Herzens, eine Kontraktion des stillstehenden auszulösen. Es wurde also der größte Rollenabstand gemessen, bei dem durch den Induktionsschlag eines Schlittenapparates[5]) am nicht cocainisierten Herzen eine Extrasystole bedingt wird. Dann wird das Herz durch eine passende Konzentration von Cocain so geschädigt, daß eine oder mehrere Kammerkontraktionen ausfallen, und von neuem der größte Rollenabstand aufgesucht, bei dem eine Kontraktion ausgelöst werden kann. Dabei zeigt sich nun, daß die Stromstärke unter Umständen gar nicht so sehr viel größer zu sein braucht als vorher, ja, daß sie unter Umständen gleichbleibt (Kurve 10), daß aber die Zeit, die zwischen einer Spontankontraktion und der künstlich hervorgerufenen Systole verstreicht, sehr viel länger geworden ist. Mit anderen Worten: die Erregbarkeit des Ventrikels nach einer Spontankontraktion erreicht ihr Maximum sehr viel langsamer, während seine Höhe unter Umständen gar nicht oder nicht viel gegenüber dem regelrechten Verhalten zurückbleibt.

Auf der Abb. 9 erkennen wir, daß bei 12 cm Rollenabstand eine Extrasystole sich etwa 0,85 Sekunden nach der Spontansystole hervorrufen läßt. Am cocainisierten Herzen ist eine, wenn auch kleinere Kontraktion bei Rollenabstand = 7 cm erst nach 2,85 Sekunden, im weiteren Verlauf sogar erst nach 3 Sekunden bei Rollenabstand = 5 cm möglich. Erholt sich dann das Herz unter giftfreier Ringerlösung, so kann eine nunmehr größere Kontraktion schon 1,3 Sekunden nach der Spontansystole bei Rollenabstand = 8 cm hervorgerufen werden.

In einem anderen Versuch war folgendes Verhalten festzustellen. Der Minimalreiz zur Auslösung der Extrasystole ist (Rollenabstand = 16 cm) 0,66 Sekunden nach Beendigung der spontanen Systole wirksam, während nach der

[1]) W. Straub, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **45**, 380. 1901.

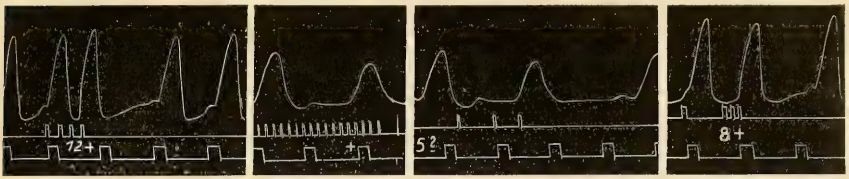
[2]) E. Frey, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **87**, 377. 1920.

[3]) M. Marey, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **89**, 203. 1879.

[4]) W. Trendelenburg, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **141**, 378. 1911.

[5]) Auf eine Eichung des Schlitteninduktoriums haben wir verzichtet.

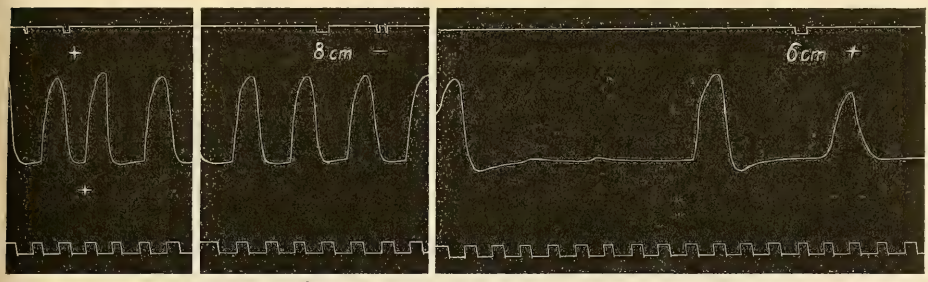
Cocainisierung der Minimalreiz bei Rollenabstand 13 cm erst 60 Sekunden nach der vorhergehenden Kontraktion eine Zusammenziehung hervorbringt. Bei der



a) b) c) d)

Abb. 9. Refraktärstadium durch Cocain wesentlich verlängert. a) Rollenabstand 12 cm vor Cocainwirkung. b) R.-A. 7 cm. c) R.-A. 5 cm während der Cocainwirkung. d) R.-A. 8 cm während der Erholung. Unten Zeit, darüber die Reizmarkierung.

Erholung des Herzens ließ sich die Extrasystole bei Rollenabstand = 14 cm bereits wieder nach einer Sekunde hervorrufen.



a) b) c)

Abb. 10. a) u. b) vor der Cocainisierung. R.-A. = 6 cm wirksam, 8 cm unwirksam. c) während der Cocainwirkung. Verlängerung der refraktären Phase. Unten Zeit. Oben Reizmarkierung.

Um sich eine bildliche Anschauung von diesen Vorgängen machen zu können, haben wir versucht, das Stadium der Unerregbarkeit graphisch darzustellen.

Diese Abbildung veranschaulicht die Verhältnisse des Versuches der Kurve 9. Durch diese quantitativ messenden Versuche glauben wir den Ausfall der Ventrikelkontraktionen unter Cocainwirkung hinreichend erklärt zu haben[1]).

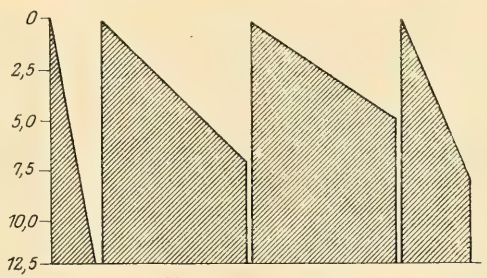


Abb. 11. Relative Unerregbarkeit. a) vor der Cocaindarreichung, b) u. c) während dieser, d) während der Erholung.

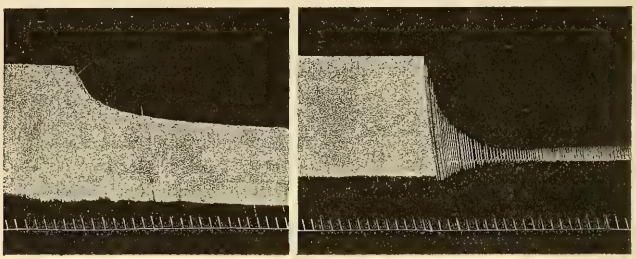
Eine sehr bemerkenswerte Erscheinung, auf die schon

[1]) H. Straub, Deut. Arch. f. klin. Med. **123**, 403, 1917 hat ähnliche Bedingungen bei dem klinischen Bilde des Herzalternans zur Erklärung herangezogen.

wiederholt aufmerksam gemacht wurde, ist die spontane Erholung des Herzens, obwohl die Giftlösung nicht gegen giftfreie Ringerlösung ausgewechselt wurde. Es bestehen zwei Möglichkeiten, diese Erscheinung zu erklären. Einmal konnte das Cocain in der Ringerlösung bei schwach alkalischer Reaktion und Durchperlen von Luft zerstört werden. Zweitens konnte es sich aber auch um eine Gewöhnung des Herzens an das Gift handeln, also eine gewisse erworbene Immunität gegen das Cocain vorliegen.

Die erste Möglichkeit erschien zunächst die wahrscheinlichere zu sein, da wir wissen, daß sich Cocainlösungen verhältnismäßig rasch zersetzen. Erst jüngst hat Rippel unter P. Trendelenburg (l. c.) diese Verhältnisse genauer untersucht. Unsere eigenen Versuche zeigten uns, daß bei mehrstündigem Durchleiten von Luft, wie es ja auch bei Versuchen am Herzen geschieht, die Wirksamkeit des Cocains leidet. Das geht aus der Abb. 12 deutlich hervor.

Aber unwirksam wird die Cocain-Ringerlösung auch nicht nach $3^1/_2$stündiger Luftdurchleitung. Es wurde infolgedessen weiter unter-



a) b)

Abb. 12. Unvollkommene Zerstörung des Cocains: a) Wirkung von $^n/_{20\,000}$ Coc. · HCl nach $2^1/_2$ stündiger Luftdurchleitung. b) einer frischbereiteten Lösung.

sucht, ob sie im Herzen schneller unwirksam gemacht wurde. Zu diesem Zweck wurde die Cocain-Ringerlösung, die als Füllung eines Herzens toxische Erscheinungen ausgelöst, bei weiterem Verweilen im Herzen die spontane Erholung aber nicht gehindert hatte, einem zweiten frischen Herzen als Füllung gegeben. Dabei zeigte sich, daß eine starke Schädigung des zweiten Herzens eintrat, wenn die Erholung beim ersten Herzen schon bis zur Pulshalbierung fortgeschritten war. Man gewinnt deutlich den Eindruck, daß das zweite Herz stärkere toxische Erscheinungen zeigt als es diejenigen sind, die das erste Herz bei der Entnahme der Füllung darbot. Es kommt beim zweiten Herzen zu Schädigungen, die das erste Herz bereits überwunden hat (Abb. 13a und b).

Wird nun die Füllung des ersten Herzens zu einer Zeit entnommen, wo bereits Erholung eingetreten ist, die wohl als vollkommen bezeichnet

werden darf, so tritt dennoch eine Schädigung des zweiten Herzens ein, die sich durch Pulsverlangsamung und -Verkleinerung kundgibt. Selbst-

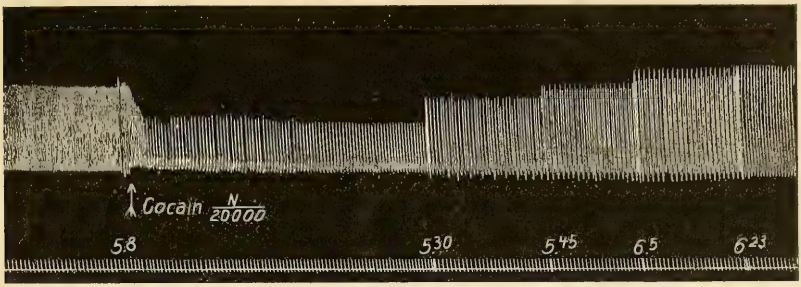


Abb. 13 a.

verständlich überzeugten wir uns, daß die giftfreie Ringerlösung, die als Füllung eines mehrere Stunden schlagenden Herzens gedient hatte, für ein zweites Herz nicht toxisch ist.

Abb. 13 b.

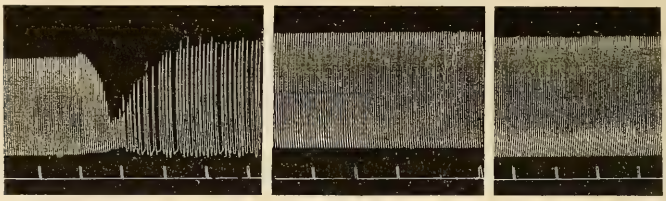
Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß das Cocain trotz weit fortgeschrittener Erholung noch nicht vollkommen zerstört ist. Wenn daher die Erholung zweifellos zum Teil auf die Zerstörung eines gewissen Anteils des Cocains zurückgeführt werden kann, so zeigt sich doch andererseits, daß sie allein zur Erklärung der Erholung nicht genügt, und eine Gewöhnung des Herzens an das Gift sehr wahrscheinlich ist.

Wenn nun wirklich eine Gewöhnung vorliegt, so darf bei einem solchen gewöhnten Herzen eine sicher schädigende Cocaingabe keine oder nur geringe toxische Wirkungen hervorrufen. Diese Annahme traf in der Tat zu, wie sich aus den Abb. 14 und 15 ergibt.

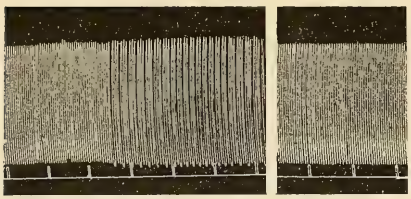
Für die zweite Vergiftung wurde selbstverständlich die Cocainlösung frisch bereitet. Um die Angewöhnung sicherer zu erreichen, gingen wir in manchen Versuchen so vor, daß wir das erste Herz in derselben Weise, wie es früher schon auseinandergesetzt wurde, durch allmählich steigende Konzentrationen bis zur eintretenden Halbierung des Pulses vergifteten, indem wir rasch nacheinander immer $^1/_{10}$ ccm der Kanülenfüllung durch $^1/_{10}$ ccm einer passenden Cocain-Ringerlösung austauschten. Wenn dann die Schädigung eintrat, ließen wir das Herz sich erholen und ersetzten nunmehr den ganzen Inhalt durch eine Cocainlösung, die der früheren Endkonzentration gleichkam, unter der Voraus-

setzung, daß eine Spaltung des Cocains überhaupt nicht stattgefunden hätte. Die Abb. 16 gibt einen solchen Versuch wieder.

Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß diese Gewöhnung an das Cocain bei Esculenten nicht ohne weiteres zu erzielen ist. Auch frisch gefangene Temporarien eignen sich nicht in demselben Umfange dafür wie überwinterte Exemplare. Aus diesem Grunde wurden die Versuche, die wir schon 1920 begonnen hatten, in diesem Jahre noch einmal wiederholt, und zwar mit dem gleichen Ergebnis. Nicht belanglos ist die Zeit, zu der man zum zweitenmal das Cocain darreicht. Es war aber nicht möglich, dafür experimentelle Unterlagen zu schaffen.



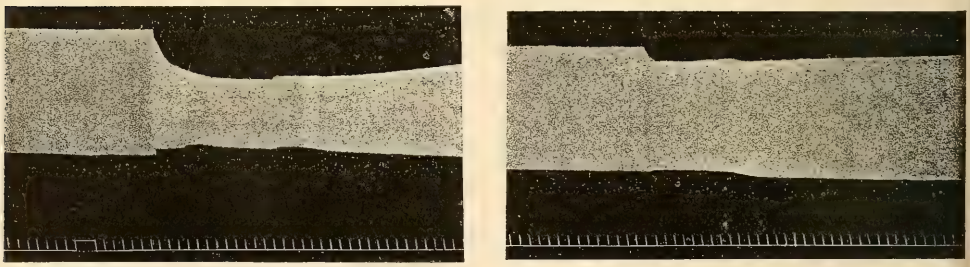
a) b) c)



d) e)

Abb. 14. a), b), c) veranschaulichen die Schädigung des Herzens durch Cocain $^{n}/_{15\,000}$ und die Erholung. d) u. e) zeigen die wesentlich geringere Wirkung durch eine zweite Cocainlösung von gleicher Konzentration.

Wie diese Gewöhnung zu erklären ist, darüber geben die Versuche keinen Aufschluß. Man könnte sich vorstellen, daß die Spaltprodukte des Cocains die Bindung des Giftes mit den giftempfindlichen Stellen der Zelle verhindern, indem sie diese selbst besetzt halten. Von dieser Vorstellung ausgehend, wurde versucht, das Herz mit den Spalt-



a) b)

Abb. 15. Gewöhnung des Herzens an Cocain. a) Wirkung von $^{n}/_{30\,000}$ Cocain HCl. b) Zweite Vergiftung mit der gleichen Gabe; fast keine Wirkung.

produkten des Cocains, z. B. dem Ekgonin[1]) vorzubehandeln. Doch führten diese Untersuchungen ebensowenig zu einem Ergebnis wie der Zusatz von Serum, Blut, Eiweiß und Zucker, sowie Zusatz oder Entzug

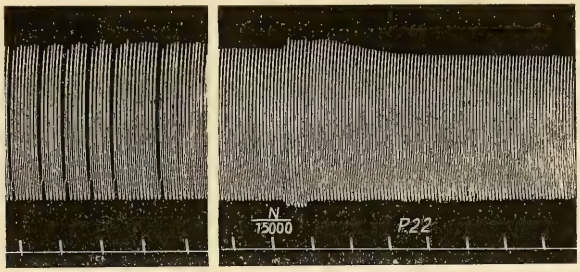


Abb. 16. Gewöhnung: a) allmähliche Steigerung der Cocainkonzentration bis zur Halbierung. b) Gleiche Gabe fast ohne Wirkung.

von Bestandteilen der Ringerlösung. Aus diesen zahlreichen Versuchen sei nur noch erwähnt, daß das Cocain bei Serumzusatz wesentlich schwächere Wirkungen ausübt als in reiner Ringerlösung und ferner, daß in kalifreier Ringerlösung das Herz nicht in Diastole, sondern in halbsystolischer Stellung zum Stillstand kommt.

Zusammenfassung.

1. Cocain ruft in großen Konzentrationen, $^1/_{2000}$ Mol.-Lösung diastolischen Herzstillstand hervor, und zwar zunächst der Ventrikel, erst später der Vorhöfe.

Geringere Konzentrationen bis $^1/_{20\,000}$ Mol.-Lösung führen zu Verlangsamung des Herzschlages, zu einer Verminderung der Systolengröße und zum Ausfall von Kammerkontraktionen bei gleichmäßig fortschlagenden Vorhöfen.

Mittlere Konzentrationen $^1/_{20\,000}$—$^1/_{100\,000}$ Mol.-Lösungen rufen nur Verlangsamung der Schlagfolge und Verkleinerung der Systolengröße hervor.

Noch kleinere Konzentrationen ($^1/_{160\,000}$—$^1/_{300\,000}$) Mol.-Lösung können bei mäßig verlangsamter, öfter aber gleichbleibender, ja sogar etwas beschleunigter Herztätigkeit eine Vergrößerung der Kammeramplitude bedingen.

Geringere Konzentrationen als $^1/_{300\,000}$ Normallösung sind überhaupt unwirksam.

---

[1]) Ich verdanke das Ekgonin der Liebenswürdigkeit des Herrn Professor J. v. Braun-Berlin.

2. Die beobachteten Erscheinungen: sowohl Pulsverlangsamung und Verkleinerung, als auch Amplitudenvergrößerung sind durch giftfreie Ringerlösung in weitestem Umfange reversibel zu gestalten.

3. Auch am ganzen Frosch lassen sich durch Cocain, das in die Lymphsäcke injiziert wird, die gleichen Erscheinungen von seiten des Herzens auslösen. Der Herzstillstand ist aber selbst nach den größten Gaben nie systolisch, sondern immer ein diastolischer.

4. Die Pulsverlangsamung unter Cocainwirkung wird durch eine beginnende Lähmung der Reizerzeugung, die Verkleinerung der Amplitude durch eine Abnahme der Erregbarkeit der Kammern, der Ausfall von Ventrikelkontraktionen durch Verlängerung der refraktären Phase in quantitativ messenden Versuchen erklärt.

5. Bei nicht zu hohen Konzentrationen von Cocain tritt eine spontane Erholung ein. Diese ist zum Teil auf eine Zerstörung des Cocains, zum Teil auf eine Gewöhnung des Herzens an das Gift zurückzuführen. Letzteres läßt sich am besten an überwinterten Fröschen nachweisen.

Quantitative Beiträge zur Frage des Zusammenwirkens von Ionen und organischen Giften.

1. Mitteilung.

Von

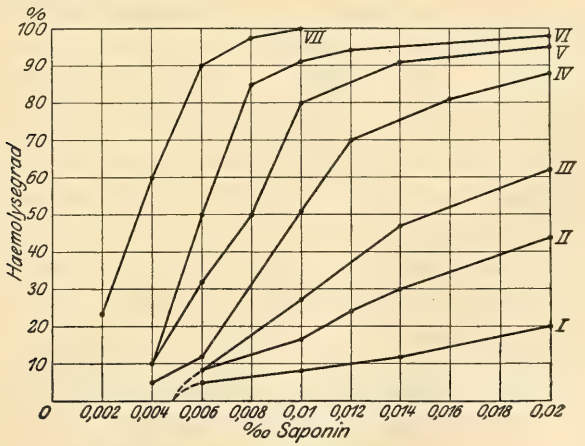
Hans Handovsky.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Göttingen.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 5. Mai 1921.)

Es ist in letzter Zeit viel von der Bedeutung der Ionen für die Wirkung von Giften die Rede. Im folgenden möchte ich an einem besonders günstigen Objekt zu zeigen versuchen, daß sich die Anteile, die Ionen und organische Gifte an einem Vergiftungsvorgang haben, innerhalb bestimmter Grenzen berechnen lassen. Das gewählte Beispiel ist die Hämolyse durch Saponin. Es wurden von Kaninchen Erythrocyten in 100 ccm isotonischer Lösung 2,5 proz. Aufschwemmungen gemacht, Saponin zugegeben und der Hämolysegrad bestimmt; die Isotonie wurde durch Mischungen von Rohrzucker und Kochsalzlösungen aufrechterhalten; die Einzelheiten sind aus Abb. 1 zu ersehen.



I: 2,5 ccm Blut in 100 ccm 7,8 % Rohrzucker
II: 2,5 ccm „ „ 96 ccm 7,8 % „ + 4 ccm 0,9 % NaCl
III: 2,5 ccm „ „ 90 ccm 7,8 % „ + 10 ccm 0,9 % „
IV: 2,5 ccm „ „ 80 ccm 7,8 % „ + 20 ccm 0,9 % „
V: 2,5 ccm „ „ 40 ccm 7,8 % „ + 60 ccm 0,9 % „
VI: 2,5 ccm „ „ 0 ccm 7,8 % „ + 100 ccm 0,9 % „
VII: 2,5 ccm „ „ 0 ccm 7,8 % „ + 100 ccm 3,6 % „

Aus der Abbildung geht ohne weiteres hervor, daß das Saponin in der Rohrzuckerlösung wesentlich weniger wirksam ist, als in den verschieden konzentrierten Salzlösungen, und daß die Steigerung der Hämolyse in den Salzlösungen mit zunehmender Salzkonzentration zunimmt. Es läßt sich nun sehr einfach berechnen, daß diese Steigerung der Hämolyse durch das Salz — innerhalb gewisser Grenzen — der Salzkonzentration direkt proportional ist. Was zunächst diese Grenzen anlangt, so sind sie dadurch gegeben, daß die Hämolyse kein einheitlicher Vorgang ist; der Verlauf der Hämolyse mit zunehmender Konzentration des Hämolytikums hängt vielmehr nicht allein von der letzteren, sondern auch von der verschiedenen Giftempfindlichkeit verschieden alter Blutkörperchen in einer Blutprobe ab[1]), so daß Beginn und Ende der Hämolysekurven unregelmäßig verlaufen. Für die folgenden Berechnungen wurden daher nur jene Kurvenstücke aus den Hämolysekurven ausgewählt, innerhalb derer eine regelmäßige Abhängigkeit von Konzentration und Wirkung zu beobachten war (vgl. Tabelle). Geht man bei der Berechnung von der Saponinhämolyse in isotonischer Rohrzuckerlösung aus, dann bewirkt jeder Ersatz von Zuckerlösung durch das gleiche Volum isotonischer Salzlösung, also jeder Salzzusatz, eine Steigerung der Wirkung der gleichen Saponinkonzentration; diese Steigerung ist der Salzkonzentration proportional. Bezeichnet man den Hämolysegrad in der Rohrzuckerlösung mit H_0, den in einer NaCl-Lösung, die in 100 ccm c Millimole Salz enthält, mit H, die Gesamtkonzentration des Saponins in Prozenten mit S, den Schwellenwert der Wirksamkeit des Saponins für die betreffende Blutkörperchenmenge mit S_0, dann gilt zunächst die Beziehung $H - H_0 = k \cdot c$, und zwar ist, wie sich leicht berechnen läßt, $H - H_0$ für 0,006 ‰ Saponinlösung 3, für 0,010 ‰ 13, für 0,012 ‰ 18, für 0,014 ‰ 23 usw. Innerhalb der untersuchten Grenzen entspricht also einer Zunahme von S um 0,002 ‰ eine Zunahme von k um 5. Durch Extrapolation dieser Reihen kommt man zu einem Nullwert für k, bei dem also Salzzusatz keine Steigerung der Wirkung hervorruft; dieser Wert liegt bei 0,0048 ‰ Saponingehalt; es muß das wohl der Schwellenwert der Saponinwirkung, wenigstens für jene überwiegende Mehrzahl der Erythrocyten sein, für deren Auflösung der zugrunde gelegte regelmäßige Verlauf der Hämolyse gilt. Wir können also für die Saponinhämolyse folgende Gesetzmäßigkeit formulieren, die wohl für jede Wirkung organischer Gifte gelten wird, bei der eine regelmäßige Abhängigkeit zwischen Konzentration und Ausmaß der Wirkung besteht: Das Ausmaß einer Giftwirkung auf Zellen, die sich in einer salzhaltigen (physiologischen)

[1]) Vgl. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 412. 1912, woselbst die Versuche näher beschrieben sind.

Umgebung befinden, setzt sich zusammen aus dem Ausmaß der Wirkung der gleichen Giftmenge, wenn keine Salze zugegen sind, und einem Werte, der dem Produkt aus der Salzkonzentration und der „Wirkungskonzentration" des Giftes (Gesamtkonzentration minus Schwellenwert) proportional ist. Für unser Beispiel der Saponinhämolyse ergibt sich demnach folgende Formel: $H - H_0 = k_1 \cdot (S - S_0) \cdot k_1$ berechnet sich zu 2500 (vgl. Tabelle).

Entspricht Nr. in Abb. 1	Millimole NaCl in 100 ccm = c_s	0,006 ‰ Saponin $H = H_0 + 2500\ c_s \cdot (0{,}006 - 0{,}0048) = 3\ c_s$		0,010 ‰ Saponin $H = H_0 + 2500\ c_s \cdot (0{,}010 - 0{,}0048) = 13\ c_s$		0,012 ‰ Saponin $H = H_0 + 2500\ c_s \cdot (0{,}012 - 0{,}0048) = 18\ c_s$		0,014 ‰ Saponin $H = H_0 + 2500\ c_s \cdot (0{,}014 - 0{,}0048) = 23\ c_s$	
		H gefunden %	H berechnet %	H gefunden %	H berechnet %	H gefunden %	H berechnet %	H gefunden %	H berechnet %
I	0	$H_0 = 5$	$H_0 = 4$	$H_0 = 8$	$H_0 = 9$	$H_0 = 11$	$H_0 = 12$	$H_0 = 12$	$H_0 = 14$
II	0,615	—	—	18	17	24	23,1	30	28,1
III	1,54	8	8,6	27	29	39	39,7	47	49,4
IV	3,08	12	13,3	51	49	70	67,4	—	—
V	9,24	32	31,7	—	—	—	—	—	—
VI	15,40	50	50,2	—	—	—	—	—	—

Wie man sieht, ergibt sich eine sehr schöne Übereinstimmung für die berechneten und gefundenen Hämolysegrade. Die Gesetzmäßigkeit gilt, wie schon erwähnt, nicht für jene Teile der Hämolysekurven, die noch nicht genauer definierbare Abweichungen von einem regelmäßigen Verlauf zeigen; es sollte ja hier auch keine Analyse der Saponinhämolyse gegeben, sondern darauf hingewiesen werden, daß bei einem sehr einfachen Vergiftungsvorgang, der in dieser Einfachheit selten zu beobachten sein wird, wohl aber, überdeckt durch mannigfache interferierende Prozesse, den Stoffwechselerscheinungen, bei denen es sich um eine Bindung organischer Substanzen an die Zellen handelt, zugrunde liegen dürfte, die abgeleitete gesetzmäßige Abhängigkeit der Giftwirkung von der Konzentration der gegenwärtigen Salze und der „Wirkungskonzentration" des Giftes besteht. Die Bedeutung dieser „Wirkungskonzentration" für den Vergiftungsvorgang, sowie ihre allgemeine Gültigkeit, bedarf noch einer physikalisch-chemischen Analyse. Ihre hier für die Hämolyse mathematisch abgeleitete Bedeutung mag aber als Bestätigung der Versuche W. Straubs[1]) gelten, der wohl zuerst nachgewiesen hat, daß Zellen Substanzen in beträchtlichem Maße speichern können, ohne irgendwie geschädigt oder funktionell verändert zu werden und ebenso

[1]) Arch. di fisiol. **1**, 55. 1903.

als Bestätigung der Auffassung von H. H. Meyer[1]) über den Zusammenhang von Gesamtkonzentration und Wirkungskonzentration eines Giftes.

Die oben abgeleitete Gesetzmäßigkeit, die den Salzen eine bestimmte Bedeutung bei dem Ablauf einer Vergiftung, und vor allem für das Ausmaß der Wirkung einer Giftkonzentration zuschreibt, erinnert an die Erscheinung der Adsorptionsverstärkung in wässrigen Lösungen, die G. Wiegner, J. Magasanik und A. J. Virtanen[2]) in einer ausgezeichneten Arbeit ausführlich untersucht haben, deren Kenntnis auch die obigen Berechnungen veranlaßt hat. Nach diesen Autoren wird die Adsorption von organischen Substanzen, besonders von Fettsäuren an Tierkohle, durch Salze wesentlich erhöht; die Erhöhung ist der Salzkonzentration proportional; eine Abhängigkeit der Adsorptionsverstärkung von der Konzentration des Adsorbendum ließ sich bei den Versuchen Wiegners und seiner Mitarbeiter nicht auffinden. Wohl aber gelang ihnen einwandfrei der Nachweis, daß die durch Fettsäuren bekanntlich hervorgerufene Erniedrigung der Oberflächenspannung an der Grenzfläche Wasser—Luft durch Neutralsalze in dem gleichen Ausmaß wie die Adsorption an Tierkohle gesteigert wird; die Autoren kamen so zu dem Schluß, daß die die Oberflächenspannung erhöhende Wirkung der Salze eine wesentliche Ursache der Adsorptionsverstärkung ist. Ebenso ist wohl anzunehmen, daß für eine Saponinhämolyse eine bestimmte Größe der Oberflächenspannung der Blutkörperchen nötig ist[2]), von der das Ausmaß des zunächst wohl mechanisch gebundenen Giftes abhängt. Inwieweit auch die Hydratation an diesen Vorgängen beteiligt ist[3]), müssen weitere Untersuchungen ergeben. Ferner bedarf es einer genaueren Spezifizierung des Proportionalitätsfaktors 2500; da sich die Ionen bei der Adsorptionsverstärkung zu der lyophilen Hofmeisterschen Reihe anordnen, ist anzunehmen, daß sie auch die Saponinhämolyse in ähnlicher Weise fördern werden. Das soll in einer nächsten Arbeit untersucht werden.

[1]) H. H. Meyer in Meyer-Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. 5. Aufl., S. 632. 1921.

[2]) Kolloid-Zeitschr. **28**, 51—77. 1921.

[3]) Ich habe dies in der zitierten Arbeit bereits als Erklärung herangezogen; die direkten Oberflächenspannungsmessungen Wiegners verleihen den dortigen Ausführungen eine größere Wahrscheinlichkeit. Übrigens steht in der zitierten Arbeit auf S. 426, zweimal, Zeile 13 und 16 von oben versehentlich Verminderung der Oberflächenspannung statt Erhöhung, was hiemit korrigiert sei.

Ein photochemisches Modell der Retina.

Von
Fritz Weigert.

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 21. Juni 1921.*)

§ 1. Einleitung.

Die Frage, durch welchen Mechanismus im Auge die verschiedenen Farben und Helligkeitsstufen des von der Linse entworfenen reellen Bildes der Außenwelt auf der Retina in Licht- und Farbenempfindungen umgewandelt wird, ist noch nicht gelöst. Dies hat seinen Grund zunächst in der äußerst schwierigen experimentellen Behandlung des Problems am lebenden Objekt, dann aber vor allen Dingen darin, daß auch in viel einfacheren Fällen in der unbelebten Materie der Mechanismus der Umwandlung der Strahlung, um die es sich bei jeder Lichtwirkung handeln muß, noch sehr ungeklärt ist, so daß eine Übertragung auf ein sehr kompliziertes lebendes Objekt zu unsicheren Folgerungen führen würde.

Die Lichtempfindungen sind in allen normalen und nicht pathologischen Fällen so zwangsläufig mit dem Eintreten von Strahlung in das Auge verbunden, und sie lassen sich so spezifisch durch Variationen der Intensität und Natur des Lichtes beeinflussen, daß nicht daran gezweifelt werden kann, daß die ersten Wirkungen des Lichtes in den lichtperzipierenden Teilen der Retina rein physikalische oder chemische sind und daß das eigentliche für den lebenden Organismus Charakteristische erst bei der Verarbeitung der ersten Lichtwirkungen zu einer Licht- oder Farbenempfindung in einem späteren Zeitpunkt eingreift. Der Sehvorgang ist daher, wie vielleicht kein anderer Prozeß im lebenden Organismus, ganz scharf zu trennen in einen Physikalischen und Chemischen und einen Biologischen Teilprozeß und die ganz besonders feine Abstimmung beider Teile aufeinander wird vielleicht den besten Einblick in die unbekannten biologischen Vorgänge vermitteln.

In richtiger Erkenntnis der Tatsache, daß nur durch eine Umformung der Strahlungsenergie eine Zustandsänderung im Auge eintreten kann, die als Licht empfunden wird, bewegen sich die meisten Untersuchungen zur Aufklärung des Sehvorganges in photochemischer Richtung. Und zwar sucht man die Erfahrungen der Photochemie auf das Auge zu übertragen. Die Entdeckung des Sehpurpurs und seiner Veränderung durch Boll und Kühne, die Möglichkeit Optogramme herzustellen, die

Veränderung der elektrischen Bestandsströme im Auge durch schwächste Lichteindrücke, die von Holmgren entdeckt und von Garten eingehend untersucht wurden, leiteten ganz von selbst zu Vergleichen mit der Lichtempfindlichkeit der Farbstoffe, mit den photographischen Prozessen und mit den photogalvanischen Erscheinungen. Diese Beispiele seien nur genannt, um die Richtung der ungeheuren und ausgezeichneten Arbeit zu zeigen, die von biologischer Seite hier geleistet ist[1]).

§ 2. Die Eigenart des Problems.

Wenn der Verfasser als Nichtbiologe und Photochemiker Bedenken hat, ob hier überhaupt ein Erfolg zu erwarten ist, so richten diese sich nur dagegen, daß die Vergleichsobjekte nicht geeignet erscheinen, da sie bei kritischer Betrachtung ebenso unaufgeklärt sind, wie die biologischen Lichtwirkungen selbst. Und dann, daß die charakteristischen Lichtwirkungen im Auge, die spezifische Reaktion auf jede Farbe, gepaart mit einer sehr großen Lichtempfindlichkeit bei den Vergleichsobjekten unbelebter Art bis jetzt überhaupt kaum bekannt ist.

Ein Farbstoff verändert sich nur in solchem farbigen Licht, das dem Spektralgebiet seiner Absorptionsbande entspricht. Aber jede Farbe innerhalb dieser Bande wirkt in derselben Weise beschleunigend im Sinne einer chemischen Zersetzung des Farbstoffes, bei der meistens der Sauerstoff irgendwie beteiligt ist. Eine auf alle Farben abgestimmte Reaktion kann nur in einem schwarzen Farbstoff oder Farbstoffgemisch stattfinden, wie es ja in dem sog. photographischen Ausbleichverfahren zur Abbildung der natürlichen Farben tatsächlich verwendet wird. Nun enthalten aber die Stäbchen kein solches schwarzes Farbstoffgemisch, sondern nur den Sehpurpur mit seinem Absorptionsgebiet zwischen orange und grün und die eigentlich farben-perzipierenden Zapfen sind praktisch farbstoffrei. Diese letzte Eigenschaft der Zapfenaußenglieder ist besonders auffallend, denn eine große Lichtempfindlichkeit ist in allen bekannten einfachen photochemischen Reaktionen mit einer starken Lichtabsorption verbunden. So geht ja bei den photographischen Platten die Steigerung der Lichtempfindlichkeit bei der Reifung mit der Absorption Hand in Hand. Hier haben wir nun ein enorm lichtempfindliches praktisches durchsichtiges Medium!

Auch die photoelektrischen und photogalvanischen Erscheinungen, welche man mit Sicherheit in den Aktionsströmen vor sich hat, sind für die verschiedenen Farben nicht spezifisch qualitativ, sondern nur quantitativ verschieden, man erhält immer einen elektrischen Strom, der sich nur in bezug auf die Stärke und Richtung unterscheidet. Also auch hier

[1]) Vgl. hierzu die Zusammenstellung von Garten im Handbuch der ges. Augenheilkunde von Graefe-Saemisch, 128. u. 129. Lieferung, S. 146—250. 1908.

können wir keine Aufschlüsse für die qualitativ verschiedenen Farbenempfindungen erwarten.

Wenn man endlich zu der einfachsten Grunderscheinung zurückgeht, welche nach den heutigen physikalischen Kenntnissen jede Strahlungsumformung einleitet, der durch das Einsteinsche photochemische Äquivalentgesetz geforderten quantenhaften Aufnahme der Strahlung, so können wir wohl mit Sicherheit sagen, daß sie auch bei dem primären Vorgang bei der Lichtwirkung im Auge eintritt, aber wir haben dadurch nicht viel gewonnen.

Das Einsteinsche Gesetz sagt aus, daß sich die Strahlungsenergie nur in Form kleiner unteilbarer Mengen, den Energiequanten, in andere Energieformen umsetzen kann, und daß diese Quanten für jede Wellenlänge eine ganz bestimmte Größe E_ν haben. Sie sind nach der Theorie von Planck umgekehrt proportional der Wellenlänge oder direkt proportional der Schwingungszahl ν des Lichtes

$$E_\nu = h\,\nu$$

wo h die Plancksche Konstante mit dem Zahlenwert $6{,}54 \cdot 10^{-27}$ ist. Hier haben wir allerdings eine spezifisch von der Farbe abhängige Größe, aber nach ihrer Umwandlung ist sie auch gewissermaßen wieder unpersönlich geworden, und kann nur in quantitativen Unterschieden der Temperaturerhöhung, der chemisch umgesetzten Stoffmengen oder von Elektronengeschwindigkeiten[1]) zum Ausdruck kommen. Die wunderbare Erscheinung, warum z. B. Licht von der Wellenlänge 600 $\mu\mu$ mit einem Energiequant E_ν von $3{,}28 \cdot 10^{-12}$ und Licht von der Wellenlänge 500 $\mu\mu$ mit einem Energiequant E_ν von $3.93 \cdot 10^{-12}$ zwei in keiner Weise vergleichbare Empfindungen des Orange und Blaugrün in uns auslösen, kommt in dem quantitativen Verhältnis 5:6 der Energieelemente in keiner Weise zum Ausdruck.

Im folgenden sollen die Ergebnisse einer neueren photochemischen Untersuchung kurz mitgeteilt werden, weil sie geeignet sind, gewissermaßen modellmäßig einen Einblick in die Lichtwirkung beim Sehvorgang zu vermitteln. Es gelang nämlich, sehr lichtempfindliche, praktisch farblose Systeme näher kennenzulernen, welche spezifisch auf die verschiedenen Farben reagieren. Es wird so vielleicht möglich sein, experimentell in die analogen Vorgänge im Auge eingreifen zu können.

§ 3. Die Farbenanpassungen der Silberverbindungen.

Auf die Angabe der speziellen experimentellen Anordnungen und der theoretischen Überlegungen, welche zur Sicherstellung der Ergeb-

[1]) Auf den von der Wellenlänge des Lichtes abhängigen Elektronengeschwindigkeiten beruht eine neue Theorie des Farbensehens von J. Joly. Vgl. Anm. am Schluß.

nisse geführt haben, muß an dieser Stelle verzichtet werden, da sie in ausführlichen Mitteilungen in physikalischen und chemischen Zeitschriften niedergelegt sind[1]). Hier sollen nur die Ergebnisse mitgeteilt werden, soweit sie auf das speziell interessierende biologische Problem Anwendung finden können.

Um diese aber verständlich erscheinen zu lassen, muß zunächst mit wenigen Worten auf eine etwas fernerliegende photochemische Erscheinung eingegangen werden, die chemisch in keiner Weise mit den Vorgängen im Auge verglichen werden kann. Es handelt sich um die schon über 100 Jahre alte Entdeckung Ritters und Seebecks[2]), daß Chlorsilber, welches sich im Licht dunkel gefärbt hat, die Eigenschaft angenommen hat, die Spektralfarben annähernd richtig wiederzugeben. Diese „Farbenanpassung" hat häufig das große Interesse der Physiker und Chemiker gefunden und die gewissermaßen abschließenden Untersuchungen Wieners[3]) haben gelehrt, daß die Farben wirkliche „Körperfarben" sind und keine „Schillerfarben" oder Farben dünner Blättchen, wie sie in den Farben der Seifenblasen bekannt sind. Über die chemische Natur der farbigen Stoffe haben die Untersuchungen Lüppo-Cramers[4]) und Reinders[5]) insofern Klarheit gebracht, als diese beiden Forscher feststellten, daß die sog. Photochloride, welche man als definierte chemische Verbindungen in den farbigen Systemen vor sich zu haben glaubte, in Wahrheit als Adsorptionsverbindungen von Silber an Chlorsilber in wechselnden Mengenverhältnissen aufzufassen sind[6]).

Die Farbenanpassung der Photochloride ist eine spezifische Wirkung der verschiedenartigen Strahlungen, d. h. rotes Licht, welches die Systeme rötlich färbt, hat eine qualitativ andere Wirkung als grünes Licht, das eine grünliche Nuance hervorruft. Durch eine quantitative Veränderung der Stärke der einen Wirkung können wir niemals das Resultat der andersfarbigen Erregung erhalten.

§ 4. Die spezifischen Wirkungen des polarisierten Lichtes.

Es gelang dem Verfasser zu zeigen, daß die spezifische Wirkung der verschiedenen Strahlenarten eine noch viel feinere ist, als sie in der Farbenanpassung zum Ausdruck kommt, wenn man die Photochloride nicht mit natürlichem, sondern mit linear-polarisiertem farbigen Licht

[1]) Fritz Weigert, Verhandl. d. dtsch. physik. Ges. **21**, 479, 615, 623. 1919. — Zeitschr. f. Physik **2**, 1; **3**, 437. 1920. — Kolloid-Zeitschr. **28**, 115, (mit Hans Pohle) 153. 1921. und besonders: Ann. d. Physik **63**, 681. 1920 und Zeitschr. f. Physik **5**, 410. 1921. Kurze Zusammenfassung: Naturwissenschaften **9**, 583; 1921.

[2]) Goethes Werke, Weimarer Ausgabe, II. Teil, Naturwiss. Schriften **4**, 338.

[3]) O. Wiener, Wied. Ann. **55**, 225. 1895.

[4]) Lüppo-Cramer, Kolloid-Zeitschr. **8**, 42, 97. 1911.

[5]) Reinders, Zeitschr. f. physik. Chemie **77**, 213, 356, 677. 1911.

[6]) Weitere Zitate in den in diesem Abschnitt angeführten Arbeiten.

erregte. Das Licht, welches von einer beliebigen Lichtquelle, von der Sonne, von Flammen oder glühenden Körpern ausstrahlt, ist „natürlich" d. h. die von ihr ausgehenden transversal schwingenden Lichtwellen, bevorzugen keine bestimmte Richtung senkrecht zum Lichtstrahl. Im Gegensatz zum natürlichen schwingt das linear-polarisierte Licht in einer ganz bestimmten Richtung senkrecht zum Strahl. Man kann daher von einer senkrechten und horizontalen Schwingungsrichtung des Lichtes sprechen.

Es zeigte sich nun, daß eine Photochloridschicht verschiedene Eigenschaften annahm, je nachdem man sie mit senkrecht oder horizontal polarisiertem farbigen Licht bestrahlte. In beiden Fällen unterschied sich die Strahlung nur durch die Schwingungsrichtung, Farbe und Intensität blieben ungeändert. Es ergab sich daher auch nur ein Unterschied in der Richtung, der durch Betrachten mit einem Polarisator erkannt werden konnte. Die Schicht hatte die Eigenschaften eines doppelt-brechenden Krystalls angenommen, sie war anisotrop und dichroitisch geworden, und die optische Achse fiel mit der Schwingungsrichtung des Lichtes bei der Erregung zusammen. Die Schicht hat sich also nicht nur an die Farbe, sondern auch an die Schwingungsrichtung der erregenden Strahlung spezifisch angepaßt.

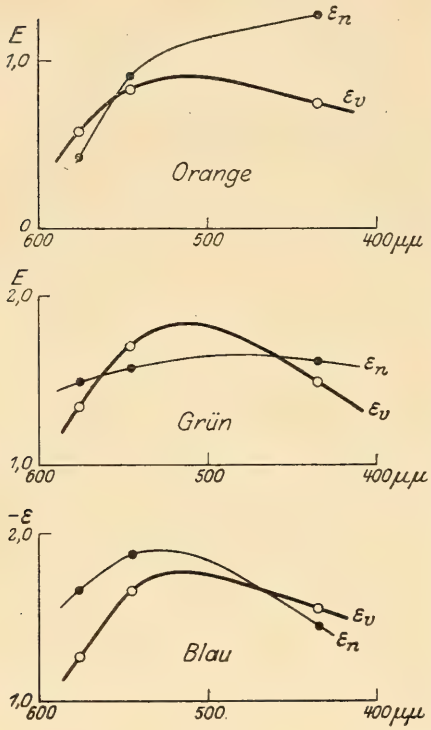
Diese neu aufgefundene Möglichkeit, die Polarisationsebene des Lichtes photographisch festzulegen, hat im Verlauf der Untersuchungen einige theoretische Einblicke in den Mechanismus der Strahlungsumformungen ermöglicht, auf die am Schluß des § 5 kurz eingegangen werden soll. Vor allen Dingen aber erlaubte sie ganz neue Methoden, die zum Teil der Krystallphysik entnommen sind, auf die Untersuchung der Erscheinungen der Farbenanpassungen anzuwenden, so daß es möglich war, die Empfindlichkeit der Messungen auf fast den hundertfachen Betrag gegen früher zu steigern.

§ 5. Physiologische, photometrische und dichrometrische Farbenanpassungen.

Die neuen, auf die Farbenanpassung der Photochloride angewendeten Methoden zeigten, daß die wirkliche Entstehung neuer Farben in den rötlichblauen Photochloriden, die man als eine „physiologische Farbenanpassung" bezeichnen kann, sehr grob und unscharf ist. Es findet erst bei längerer Belichtung eine nur geringe Änderung der Farbennuance in Richtung auf die Farbe des erregenden Lichtes statt, die nur im Rot gut ist.

Als einen Vorläufer dieser physiologischen Farbenanpassung kann man eine „photometrische Farbenanpassung" auffassen, bei der die Absorptionsänderungen in den verschiedenen Farben zu schwach sind, um dem Auge als Nuancenänderung zu erscheinen. Sie lassen

sich mit der Meßgenauigkeit der gewöhnlichen Photometer quantitativ feststellen. In den Teilbildern der Abb. 1 sind die Ergebnisse an drei Photochloridschichten auf Glas graphisch wiedergegeben, die mit dem König-Martensschen Spektralphotometer gewonnen worden sind. Sie geben den spektralen Verlauf der Extinktion E oder des Logarithmus des Verhältnisses des eintretenden und durchgelassenen Lichtes [$E = \log I_0/I$] vor und nach der Erregung der Schichten mit rotgelbem, grünem und blauem Licht wieder.



Man ersieht aus den drei Diagrammen, in denen die Extinktionskurven vor der Erregung stark eingetragen sind, die früher noch nicht bekannte Tatsache, die als „Absorptionsverschiebung" bezeichnet wurde, daß mit einer verstärkten Durchlässigkeit für die Farbe des Erregungslichtes, der eigentlichen „photometrischen Farbenanpassung", eine verstärkte Absorption für die erregungsfremden Farben Hand in Hand geht. Die neuen optischen Eigenschaften der Schichten sind für jede Farbe ganz spezifische, die sich ohne Strahlung nicht ineinander überführen lassen.

In der folgenden Tabelle I sind die Messungen der Abb. 1 noch einmal in der Weise eingetragen, daß für die drei Erregungsfarben Orange, Grün und Gelb das Verhältnis der Extinktionen nach und vor der Erregung (E_n/E_v) für die drei Meßfarben Gelb, Grün und Blau ausgerechnet ist.

Tabelle I.

Erregungsfarben	Meßfarben		
	Gelb	Grün	Blau
$E_n : E_v$ Orange	0,69	1,05	1,41
$E_n : E_v$ Grün .	1,10	0,94	1,07
$E_n : E_v$ Blau .	1,29	1,11	0,94

Es geht aus der Tabelle hervor, daß durch die Absorptionsverschiebung immer dann, wenn die Erregungs- und Meßfarben übereinstimmten, das Verhältnis kleiner als 1 war, was einer verstärkten Durchlässigkeit entspricht, in allen anderen Fällen ist es größer als 1, d. h. die Absorption ist verstärkt.

Die quantitative Messung des Dichroismus mittels eines sehr empfindlichen „Dichrometers" nach Erregung der Schichten mit linearpolarisierter farbiger Strahlung ergab nun auch die Existenz einer „dichrometrischen Farbenanpassung", die etwas eingehender definiert werden muß.

In der Krystallphysik bezeichnet man mit „Dichroismus" gewöhnlich die Eigenschaft zahlreicher gefärbter Mineralien beim Betrachten in verschiedenen Lagen verschiedene Farben zu zeigen. Es hat dies seine Ursache darin, daß die absorbierenden Eigenschaften der doppeltbrechenden Krystalle für verschiedene Schwingungsrichtungen des Lichtes verschieden sind. Die Unterschiede bei den dichroitischen Krystallen lassen sich besonders deutlich machen, wenn man sie mit einem Nikolschen Prisma beobachtet, welches nur eine Schwingungsrichtung des Lichtes hindurchtreten läßt. Der Krystall nimmt dann beim Drehen des Nikols verschiedene Farben an. Die Bezeichnung Dichroismus ist meistens nicht ganz richtig, da häufig mehr als zwei verschiedene Farben beobachtet werden. So zeigen zum Beispiel die optisch zweiachsigen gefärbten Krystalle, die also nicht regulär quadratisch oder hexagonal sind, in drei senkrecht zueinander stehenden Schwingungsrichtungen des Lichtes drei verschiedene Absorptionen und Farben. In den Zwischenlagen können noch Mischfarben auftreten. Man spricht daher auch von Tri- und Polychroismus.

Die mit polarisiertem Licht erregten Photochloride zeigen nun auch im linear-polarisierten Licht je nach der Stellung des Beobachtungsnikols verschiedene Farben, die dadurch genau analysiert werden konnten, daß für verschiedene Spektralgebiete das Verhältnis der durchgelassenen Lichtintensitäten gemessen wurde, welche in zwei senkrecht zueinander polarisierten Schwingungsrichtungen durch die auf Glas präparierten Photochlorid-Gelatineschichten hindurchgelassen wurden. Nach der elektromagnetischen Theorie des Lichtes schwingen die elektrischen und magnetischen Vektoren der elektromagnetischen Lichtwelle in zwei zueinander senkrechten Richtungen, die ihrerseits senkrecht zur Strahlrichtung orientiert sind, und die Versuche von Wiener haben gezeigt, daß die „Schwingungsrichtung" des Lichtes mit dem elektrischen Vektor übereinstimmt.

Wenn man die lichtempfindliche Schicht z. B. mit senkrecht schwingendem roten Licht erregt, so sei die in dieser Richtung nachher bei der Beobachtung hindurchgelassene Lichtintensität mit I_e und die dazu

senkrechte mit I_m bezeichnet. Wenn nun I_e größer als I_m ist, oder der log I_e/I_m positiv, dann sieht die Schicht gegen einen weißen Hintergrund in der e-Richtung mehr rot aus, als in der m-Richtung, und wir können von einer dichrometrischen Anpassung an die rote Farbe sprechen.

Es hat sich nun gezeigt, daß der Dichroismus, dessen quantitatives Maß für jede Farbe ganz analog wie die Extinktion der Zahlenwert von log I_e/I_m ist, in den ersten Stadien der polarisierten Erregung mit einfarbigem Licht immer am größten für die Erregungsfarbe selbst ist, und für die anderen erregungsfremden Farben sogar negativ werden kann. (Dichrometrische Verschiebung). Es findet also eine scharfe dichrometrische Anpassung an jede Farbe statt. Die spektrale Verteilung des Dichroismus ist also ganz spezifisch abhängig von der Farbe des erregenden Lichtes und es ist nicht möglich, durch Veränderung der Stärke oder Einwirkungsdauer eines bestimmten farbigen Lichtes die dichrometrischen Kurven zu erhalten, welche zu einer anderen Farbe gehören.

Diese vielleicht etwas ungewohnte Untersuchungsart der Objekte hat sich deshalb als sehr wertvoll erwiesen, weil die quantitative Messung des Dichroismus ganz besonders exakt durchzuführen ist. Es konnten so Lichtwirkungen, welche kürzer als $^1/_{50}$ Sekunde waren, quantitiativ über das ganze Spektrum analysiert werden, und man kann auf diese Weise noch Strahlungseffekte direkt erkennen, welche sich sonst nur indirekt durch photographische oder elektrische Methoden feststellen ließen[1]).

Die Wirkung auf die rötlichblauen Photochloride ist nicht für alle Spektralfarben gleich stark. Sie ist im Blau und Violett sehr schwach, nimmt über Grün und Gelb zum Rot zu und wird nach dem Ultrarot wieder schwächer. Die Tatsache, daß die Erscheinung der dichrommetrischen Farbenanpassung fast nur auf das sichtbare Spektralgebiet beschränkt ist und in bezug auf die spektrale Verteilung der Stärke annähernd parallel mit der physiologischen Empfindlichkeitskurve des Auges läuft, muß zunächst in Anbetracht der vollkommenen chemischen Verschiedenheit der betrachteten Systeme als zufällig hingestellt werden.

Die Untersuchung der verschiedenen Farbenanpassungen der Photochloride mit den neuen empfindlichen Methoden hat folgende Resultate ergeben: Die Veränderungen spielen sich in sehr kleinen Molekülkomplexen ab, deren Größe unterhalb der ultramikroskopischen Auflösungsgrenze liegt. Die Farbenänderungen sind nicht durch chemische Umwandlungen bewirkt, da die Menge des vorhandenen Silbers un-

[1]) Die Veränderungen sind in zahlreichen Diagrammen in den eingangs zitierten Abhandlungen wiedergegeben.

verändert bleibt; dagegen sind sie auf die häufig beobachteten Farbenänderungen in dispersen Systemen zurückzuführen.

Die große Variabilität der Farben- und Richtungsanpassung läßt sich durch die Annahme deuten, daß die räumliche Lagerung der zahlreichen in einem derartigen amikroskopischen Teilchen vorhandenen Chlorsilber- und Silbermoleküle durch das Licht veränderlich ist. Und zwar finden durch die polarisierte einfarbige Strahlung zunächst Elektronenverlagerungen statt, die in bestimmter Weise zur Schwingungsrichtung des Lichtes orientiert sind. Hierdurch werden sekundär mechanische Verschiebungen in bestimmter Richtung und je nach der Erregungsfarbe in verschiedenen Zonen des Teilchens hervorgerufen. Die dadurch bewirkten kleinsten Druck- und Zugwirkungen lassen sich durch die Untersuchung der Doppelbrechung indirekt nachweisen.

Alle diese Veränderungen treten in natürlichem Licht genau in der gleichen Weise ein. Nur wird hier keine bestimmte Richtung bevorzugt, wodurch die genaue optische Analyse erschwert wird. Die Erregung mit polarisiertem Licht bedeutet in diesen Fällen also hauptsächlich eine feinere analytische Methode.

§ 6. Gerichtete Lichtwirkungen in Farbstoffschichten.

Die genauere Untersuchung zahlreicher lichtempfindlicher Systeme mit polarisiertem Licht hat nun ergeben, daß die gerichteten Wirkungen nicht auf die Photochloride beschränkt sind, sondern daß sie sich auch in anderen kolloiden Silbersalzen und besonders auch in Farbstoffschichten wiederfindet. Die qualitative Prüfung hat in Kollodiumschichten, welche mit Cyanin- und cyaninähnlichen Farbstoffen, mit substituierten Fluoresceinen, wie Eosin und Erythrosin, mit Triphenylmethanfarbstoffen, wie Methylviolett, Fuchsin, Malachitgrün und mit Methylenblau gefärbt waren, mehr oder weniger stark einen Dichroismus und eine Doppelbrechung bei Erregung mit polarisiertem Licht ergeben. Es scheint fast, als ob dies eine allgemeine Eigenschaft lichtempfindlicher Farbstoffe in geeigneten festen Schichten ist.

Die Untersuchung dieser lichtempfindlichen Farbstoffsysteme ist erheblich schwieriger als die der Photochloridschichten, weil bei ihnen eine chemische Veränderung, die in vielen Fällen zum Ausbleichen und Verschwinden des Farbstoffs führt, nicht wie bei den Photochloriden auszuschließen ist.

Die einzigen bisher genauer untersuchten Systeme sind Kollodiumschichten, welche mit Cyanin blaugefärbt waren. An diesen Schichten wurden schon früher von Lasareff[1]) sehr interessante Messungen angestellt. Lasareff fand, daß immer eine Ausbleichung des Farbstoffes

[1]) P. Lasareff, Ann. d. Physik **24**, 661. 1909. Zeitschr. f. physik. Chem. **78**, 657. 1912.

eintritt, wenn das Licht überhaupt absorbiert wird, und daß die Geschwindigkeit der Ausbleichung nur abhängig von der in den verschiedenen Spektralgebieten absorbierten Lichtenergie ist. Hiernach muß also rotes und grünes Licht, wenn es nur in demselben Betrage absorbiert wird, dieselbe Wirkung auf die Schicht ausüben. Für eine spezifische Wirkung der verschiedenen Farben lassen also die Lasareffschen Ergebnisse keinen Raum.

§ 7. Farbenanpassungen bei Farbstoffen.

Nun findet sich aber in der Literatur eine kurze Angabe von Garbasso[1]), daß im Licht ausgebleichte Cyaninschichten eine rötliche oder bläuliche Nuance beibehalten, je nachdem sie mit rotem oder grünblauem Licht bestrahlt worden waren. Dasselbe soll auch für ein bestimmtes Nachtblau gelten.

Diese Beobachtung einer „physiologischen" Farbenanpassung konnte durch Abbildung eines sehr lichtstarken Spektrums auf einer Cyaninkollodiumschicht bestätigt werden. Der kleine ausgeblichene Spektralstreifen wurde nicht vollständig farblos, sondern behielt auf der roten Seite eine gelblichrote, und auf der blauen eine bläuliche Nuance bei. Dasselbe Resultat ergaben übrigens auch die anderen schnell ausbleichenden photographischen Sensibilisierungsfarbstoffe, wie Pinacyanol, Ortochrom usw., die anderen im § 6 genannten Farbstoffe behalten sehr lange ihre Eigenfarbe und lassen daher diese physiologische Farbenanpassung nicht erkennen.

Die Erscheinung wurde dann mittels des König-Martensschen Spektralphotometers gemessen und auch als „photometrische Farbenanpassung" nachgewiesen. In der folgenden Tabelle II ist für das Gelb (579 $\mu\mu$), Grün (546 $\mu\mu$) und das Blau (436 $\mu\mu$) des Quecksilberlichtbogens die Extinktion einer Cyaninkollodiumschicht vor (E_v) und nach dem Ausbleichen (E_n) mit intensivem gelben Licht eingetragen.

Tabelle II.

	Gelb	Grün	Blau
E_v	2,440	1,132	0,041
E_n	0,134	0,121	0,114
$E_n : E_v$ . . .	0,055	0,107	2,8

Es war also das ganze Licht wirksam, welches von der zwischen Rot und Grün liegenden Cyaninbande absorbiert wird, dagegen kein blaues Licht. Aus der letzten Zeile der Tabelle geht hervor, daß durch die Ausbleichung die Extinktion im Gelb und Grün ab-, im Blau dagegen

[1]) Garbasso, Nuov. Cim. [4] 8, 263. 1898.

zugenommen hat. Es hat also eine „Absorptionsverschiebung" in der Weise stattgefunden, daß die Absorption aus dem langwelligen Spektralgebiet der Erregung nach dem Blau verschoben wird. Die im § 6 beschriebene Absorptionsverschiebung an den Photochloriden sind viel ausgesprochener, weil dort kein eigentliches Ausbleichen in einer chemischen Reaktion stattfindet.

Bei Erregung mit linear-polarisiertem Licht findet nun auch eine dichrometrische Farbenanpassung statt, und es hat sich genau so wie bei den Photochloriden gezeigt, daß sie um so schärfer ist, je kürzer die Erregungsdauer war. In diesen Anfangsstadien ist die „photometrische" Farbenanpassung so gering, daß sie mit den gewöhnlichen Photometern nicht nachzuweisen ist und die „physiologische" kommt überhaupt nicht in Betracht, weil die Schicht bei der kurzen Belichtung immer rein blau aussieht.

§ 8. Einfluß der Farbstoffkonzentration.

Die Untersuchung verschieden dunkel angefärbter Schichten hatte folgendes Ergebnis: Bei Verwendung dunkelblauer Cyaninschichten und längeren Erregungsdauern beobachtet man bei Erregung mit rotem, gelbem oder grünem Licht einen Dichroismus, der am stärksten im Gelb, schwächer im Grün und am geringsten im Rot ist. Der Dichroismus verläuft also parallel mit der Absorptionsbande des Cyanins, welche für die Extinktion dieselbe Reihenfolge zeigt. Es ist also keine eigentliche dichrometrische Farbenanpassung vorhanden. Je verdünnter die Färbung und je kürzer die Erregungszeit mit polarisiertem Licht ist, um so deutlicher wird die dichrometrische Farbenanpassung, welche sich in einem Überwiegen des Dichroismus für die Erregungsfarbe ausdrückt. Außerdem wächst mit zunehmender Verdünnung die dichroitische Lichtempfindlichkeit für das Rot und die langwelligen Strahlen schneller als für Gelb und Grün. Umgekehrt nimmt die Empfindlichkeit für Rot bei zunehmender Farbstoffschicht am stärksten ab.

Es findet also in helleren Schichten eine Annäherung der Eigenschaften der Farbstoffschichten an diejenigen statt, die bei den Photochloriden eingehender untersucht worden sind, und die eigentliche Farbstoffnatur, welche sich in einer ausgeprägten selektiven Absorption mit einem Maximum im Gelb-Orange andeutet, tritt in den hellen Schichten immer mehr zurück. Extreme Verhältnisse konnten realisiert werden durch Eintrocknen einer ganz hell blauen Kollodiumlösung auf Glasplatten. Durch das Eintrocknen verschiebt sich die Absorption des Farbstoffes durch einen Vorgang, auf den hier nicht eingegangen werden kann, etwas, und die trockene Schicht war praktisch farblos. Die Absorptionsmessungen sind in diesen extrem hellen Systemen ganz unsicher, aber bei Erregung mit polarisiertem farbigem

Licht konnte auch hier eine merkliche dichrometrische Farbenanpassung festgestellt werden.

Die Lichtwirkungen in den Farbstoffschichten verlaufen so, als ob sich über das eigentliche Absorptionsspektrum des Farbstoffes eine zweite Absorption lagert, die kein ausgeprägtes Maximum enthält und mit der die spektrale Verteilung der Empfindlichkeit parallel geht. Sie tritt mit zunehmender Verdünnung des Farbstoffs immer mehr hervor, bedingt die spezifischen Farbenanpassungen und ihre Analogie mit den Veränderungen in den Photochloriden, macht es wahrscheinlich, daß sie physikalisch durch mechanische Veränderungen in der Schicht hervorgerufen sind. Daneben führt ein photochemischer, nicht spezifischer Prozeß, besonders in den dunklen Schichten, zu einem Ausbleichen des Farbstoffs.

§ 9. Die Abhängigkeit der Lichtempfindlichkeit von der Bestrahlungszeit.

Eine weitere Beobachtung an den Cyaninschichten war zunächst vom photochemischen Standpunkt wichtig, weil sie eine häufig ausgesprochene Anschauung als unrichtig nachwies. Sie wird aber auch im § 11 eine biologische Anwendung finden. Es wurde für alle Farben, in denen überhaupt eine Veränderung der Schichten stattfand, beobachtet, daß sowohl die Ausbleichung als auch die dichroitischen Effekte bei polarisierter Bestrahlung mit der Dauer der Belichtung ganz außerordentlich viel schwächer wurden, während die absorbierte Lichtmenge nur wenig abnahm. Die Geschwindigkeit des Vorgangs ist also nicht, wie Lasareff vermutete, einfach proportional der absorbierten Lichtmenge, sondern auch abhängig von der Vorgeschichte der Systeme. Wenn sie schon stark durch längere oder intensivere Lichtwirkung erregt waren, kann die Lichtempfindlichkeit trotz starker Absorption auf einen geringen Bruchteil der anfänglichen absinken. Eine helle frische Schicht kann also eine absolut größere Empfindlichkeit gegen Licht einer bestimmten Intensität aufweisen, also eine dunklere, die schon erregt ist.

§ 10. Biologische Anwendungen.

Die im vorstehenden beschriebenen neu aufgefundenen Wirkungen des Lichtes sind wahrscheinlich nicht auf die beiden untersuchten Fälle beschränkt. Ihr Eintreten bei den beiden großen Klassen von lichtempfindlichen Systemen, den Silberverbindungen und den Farbstoffen zwingt wahrscheinlich zu einer weitgehenden Revision der herrschenden photochemischen Anschauungen.

Für die Biologie haben sie insofern ein besonderes Interesse, weil sie gerade in den sichtbaren Teil des Spektrums eindringen, mit denen

wir bei allen normalen Lichtwirkungen im Leben zu rechnen haben. Denn das Ultraviolett der Höhenstrahlung und der künstlichen Lichtquellen kommt weder im Auge noch bei der Kohlensäureassimilation der Pflanzen in Betracht.

§ 11. Die Vorgänge in der Retina.

Auf Grund der mitgeteilten Ergebnisse können wir uns nun die Lichtwirkung in den Außengliedern der Stäbchen und Zapfen der Retina auf folgende Weise modellmäßig vorstellen. Beide Elemente enthalten einen Farbstoff, der ähnlich wie das Cyanin und wahrscheinlich alle lichtempfindlichen Farbstoffe im Lichte veränderlich ist. Es ist am natürlichsten, in diesem Farbstoff den Sehpurpur zu sehen, wofür folgende Anzeichen sprechen. Beim Ausbleichen des Sehpurpurfarbstoffs sowohl in der Netzhaut selbst, wie in der Lösung in gallensauren Salzen findet kein gleichmäßiges Ausbleichen im ganzen Spektrum statt, sondern eine Nuancenveränderung, und das Endprodukt der Ausbleichung ist nicht farblos, sondern gelb gefärbt. Man spricht hier von dem Sehgelb und die Frage, ob in diesem ein neuer Farbstoff vorliegt, bildet einen sehr eingehend behandelten Diskussionsgegenstand der Physiologie. Nun zeigen aber die Abb. 1 (oben) und die Versuche der Tab. I u. II an, daß wir beim Ausbleichen von Photochlorid und Cyaninkollodiumschichten genau dieselbe Erscheinung vor uns haben. Die Bande im Orange verschwindet, und es entsteht eine neue Absorption im Blau. Ich führte dies auf eine Absorptionsverschiebung zurück, für welche kein neuer Farbstoff angenommen zu werden braucht, sondern nur eine Verlagerung der Einzelmoleküle in den amikroskopischen Micellen.

Die im § 8 erwähnte Tatsache, daß die dichrometrischen Farbenanpassungen in den Cyaninschichten mit abnehmender Farbstoffmenge immer photochloridähnlicher werden, macht es fast sicher, daß die primäre Wirkung in beiden Fällen die gleiche ist, so daß man jetzt direkt die Absorptionsverschiebungen in den Photochloriden mit den Farbänderungen des Sehpurpurs vergleichen kann. So ist die schöne Tafel, welche Garten veröffentlicht hat [1]), um die verschiedenen Farben zu demonstrieren, die der Sehpurpur während der Ausbleichung annehmen kann, direkt auch dazu zu verwenden, die verschiedenen Farben der Photochloride wiederzugeben, welche beim Bestrahlen einer Schicht mit gelbem Licht auftreten; und die Abb. 6, 7 und 10, 11 auf S. 162 und 165 der Arbeit Gartens, in denen er seine Untersuchungen über die photometrischen Veränderungen der Sehpurpurlösungen vom Bley und von der Eule graphisch darstellt, entsprechen ganz den Werten der Tabelle II.

[1]) Garten, Graefes Arch. f. Ophthalmol. **63**, Tafel VII. 1906 und Graefe-Saemisch, Handb. d. ges. Augenheilk., I. Teil, III. Bd., XII. Kap., Anhang.

Um dies zu zeigen, sind die Absorptionskoeffizienten A_v und A_n aus den Sehpurpurlösungen von Bley (Abramis brama) für einige Wellenlängen vor und nach dem starken Ausbleichen sowie die Quotienten in der Tabelle III ähnlich wie in Tabelle II eingetragen [1]), woraus der analoge qualitative Verlauf der Erscheinung der Absorptionsverschiebung hervorgeht.

Tabelle III.

Farbe	Orange	Gelb	Grün		Blau			Violett
λ	610	583	536	501	471	440	423	410
A_v . . .	0,283	0,567	0,667	0,617	0,308	0,392	0,583	0,617
A_n . . .	0,208	0,237	0,275	0,367	0,400	0,584	0,725	0,842
$A_n : A_v$.	0,74	0,42	0,41	0,59	1,60	1,49	1,124	1,37

Noch charakteristischer ist die Absorptionsverschiebung aus den Messungen Königs [2]) an Lösungen von menschlichem Sehpurpur zu erkennen, die von Trendelenburg [3]) und von Garten in der zitierten Zusammenfassung graphisch wiedergegeben werden. König bleicht den Sehpurpur teilweise mit monochromatischem grünem Licht aus, dessen Wellenlänge größer als 520 $\mu\mu$ ist, und beobachtet dabei eine Abnahme der Extinktion im Grün und eine Zunahme im Orange und Blau. In der Tabelle IV sind die Ergebnisse dieser Messungen in derselben Weise, wie in Tabelle III für einige Wellenlängen wiedergegeben.

Tabelle IV.

Farbe	Orange		Grün			Blau	
λ	600	560	540	520	500	460	420 $\mu\mu$
A_v	0,02	0,15	0,24	0,31	0,38	0,32	0,45
A_n	0,03	0,18	0,22	0,28	0,36	0,43	0,62
$A_n : A_v$	1,50	1,20	0,92	0,90	0,95	1,34	1,38

[1]) Die Zahlen sind den Originaltabellen von Garten (Graefes Arch. f. Ophthalmol. **63**, 160, 161. 1906) entnommen. Sie stellen die Absorptionskoeffizienten A dar, also den Bruchteil der absorbierten Lichtmenge. Die Extinctionen $\log I_0/I$, welche in den früheren Tabellen verwertet wurden, berechnen sich daraus mittels $\log 1/(1-A)$. Da es sich jedoch bei diesen Betrachtungen im wesentlichen nur darum handelt, ob die Quotienten der letzten Zeile der Tabellen größer oder kleiner als 1 sind, wurde von einer Umrechnung abgesehen.

[2]) Die Zahlen sind aus den Durchlässigkeitskoeffizienten D, also den Bruchteilen des durch die absorbierende Lösung hindurchgelassenen Lichtes, der Tabellen I und II Königs (Berliner Akademieberichte 1904, S. 580 und 581) durch Subtraktion von 1 als Absorptionskoeffizienten $A = 1 - D$ wie in der obigen Tabelle III nach Garten berechnet. Die Extinctionen wären $\log 1/1-A$ oder direkt $\log 1/D$.

[3]) Trendelenburg, Zeitschr. f. Physiol. u. Psychol. d. Sinnesorg. **37**. 1904.

Es liegt hier also eine typische photometrische Farbenanpassung an die grüne Erregungsfarbe vor, die sich qualitativ nicht von der analogen Erscheinung an den Photochloriden, welche in Abb. 1 und in der zweiten Zeile der Tabelle I wiedergegeben ist, unterscheidet.

Der Sehpurpur, dessen spezielle Untersuchung mit den neuen Methoden beabsichtigt und in eingetrockneten festen Schichten durchaus möglich ist, scheint also ganz analoge Eigenschaften zu haben, wie die Photochloride und unsere einfacheren organischen lichtempfindlichen Farbstoffe. Er ist merklich nur in den Stäbchen nachgewiesen worden und fehlt in den Zapfen. Ich vermute nun, daß dieses Fehlen nur ein scheinbares ist, und daß derselbe Farbstoff in den Zapfen auch vorhanden ist, aber in einer so großen Verdünnung, daß ein analytischer Nachweis versagt[1]). Hiermit stimmt die Grundlage der v. Kriesschen Duplizitätstheorie überein, daß die Zapfen farbenempfindlich sind, während den Stäbchen diese Eigenschaft fehlt. Diese absorbieren durch ihre größere Farbstoffkonzentration mehr Licht als die mit dem verdünnten Farbstoff angefüllten Zapfen und reagieren daher schon auf schwache Erregung, aber nicht spezifisch für die verschiedenen Farben, sie vermitteln also das Dämmerungssehen.

Aus der Übertragung der im § 9 kurz beschriebenen Abnahme der Lichtempfindlichkeit mit der Erregungszeit und Intensität auf den Sehpurpur kann man direkt eine Erklärung für die Ausschaltung der Stäbchen bei starker Erregung der Netzhaut ableiten. Da immer eine Regeneration des verbrauchten Farbstoffes stattfindet, enthalten die Zapfen bei hellem Licht immer frischeren Farbstoff als die im Anfang durch die stärkere Absorption weit erregten Stäbchen. Ihre Lichtempfindlichkeit ist also, da sie noch viel schon erregten Farbstoff enthalten, stark herabgesetzt. Es arbeiten also im hellen Licht die Zapfen mit ihrer geringen, aber frischeren Farbstoffmenge vorteilhafter als die Stäbchen. Im Dunkeln füllen sich auch die Stäbchen wieder mit frischem Farbstoff und die plötzliche farblose Blendung bei Wiederbelichtung findet in den Stäbchen statt, deren Lichtempfindlichkeit sich wie bei den Cyaninschichten schnell selbst bremst. Hierin liegt eine photochemische Deutung der Adaptation.

Die Analogie mit dem Cyanin geht aber noch weiter. Wir sahen im § 8, daß mit zunehmender Dunkelfärbung der Schichten die Empfindlichkeit für das Rot besonders stark abnimmt. Wenn also im Auge die Lichtperzeption in der Dämmerung den Zapfen durch die Stäbchen abgenommen wird, macht sich dies zunächst in einer Abnahme der Empfindlichkeit im Rot bemerkbar. Es ist dies das Purkinje-Phänomen. In geringem Maße wird dieses auch in den Zapfen

[1]) Diese Annahme wurde schon von Hering gemacht, ohne daß er allerdings die hier mitgeteilten Konsequenzen daraus zog.

allein eintreten können, denn ihre, allerdings geringe, stationäre Farbstoffkonzentration ist bei niederen Lichtintensitäten größer als bei hohen, die Empfindlichkeit für Rot im schwachen Licht also geringer. Es steht dies in Beziehung zu Beobachtungen von Heß[1]) und Hering[2]), die auch foveal, wenn auch nur schwach, das Purkinje-Phänomen feststellen konnten.

Die Diskussion der verschiedenen farbigen Lichterscheinungen und ihre Veränderung mit der Erregungszeit und Intensität vom Standpunkt der Verschiebung des Empfindlichkeitsspektrums der Farbstoffe mit ihrer Konzentration bedarf als Grundlage weitere spektralphotometrische und dichrometrische Versuche. Als einzige Beispiele sollen außer der Deutung des Purkinje-Phänomen nur zwei Beobachtungen Königs[3]) herangezogen werden. Es ist dies die zuerst von Fick[4]) beschriebene Erscheinung, daß außerhalb der Fovea centralis langsam ansteigende Lichtintensitäten zuerst farblos empfunden werden, mit Ausnahme des Rot, welches sofort rot erscheint. Innerhalb der Fovea werden auch die anderen Strahlenarten bei geringer Intensität mit ihren richtigen Farben gesehen. Umgekehrt wird das Blau in der Fovea überhaupt nicht wahrgenommen, sondern erst dann, wenn das blaue Licht auf die extrafovealen Bezirke der Retina fällt. Die Fovea ist blaublind.

Die Fovea enthält lediglich Zapfen mit kleiner Farbstoffkonzentration, während die Stäbchen mit ihrem hohen Sehpurpurgehalt erst in den äußeren Bezirken hinzutreten. Im Sinne der Befunde des § 8 an den unbelebten Farbstoffschichten ist daher die spezifische Farbenanpassung in den hellen Zapfenaußengliedern hoch im Rot und gering im Blau, und in den Stäbchenaußengliedern umgekehrt sehr gering im Rot und groß in Blau, so daß das rote Licht nur von den Zapfen, welche immer eine spezifische rote Farbenempfindung vermitteln, aufgenommen wird.

Die außerordentlich schnelle Reaktion der Netzhautelemente auf rasche Lichtwechsel ist notwendig, um eine Bewegung mit dem Auge erkennen zu können.

Auch diese große Lichtempfindlichkeit finden wir in den Farbstoffsystemen und den Photochloriden wieder. Gerade im ersten Moment des Einsetzens der Erregung ist die Reaktion am schärfsten. Ebenso kommen die Anomalien bei längerer Belichtung der Farbstoffschichten in den Blendungserscheinungen bei zu starken Lichtintensitäten analog zum Ausdruck.

---

[1]) C. Hess, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **101**, 241. 1904.
[2]) E. Hering, Arch. f. Ophtalm. **90**, 1; 1915.
[3]) A. König, Berliner Akademieberichte 1894, S. 590.
[4]) A. E. Fick, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **43**, 441. 1888.

§ 12. Die Übertragung der Lichtwirkungen auf die Nervenendigungen.

In der Einleitung wurde das Problem der Lichtwirkung im Auge ganz scharf in ein physikalisches und chemisches und ein biologisches getrennt. Für den Verfasser als Nichtbiologen ist natürlich nur die erste einfachere Hälfte des Problems zugänglich. Es sollte gezeigt werden, daß nach neueren Untersuchungen ganz spezifische Wirkungen der verschiedenen Farben in der unbelebten Natur vorkommen, welche in ihrem ganzen qualitativen und quantitativen Verlauf die charakteristischen Erscheinungen zeigen, die man sich bei den Vorgängen in der Retina vorstellen muß. Wie die Übertragung der spezifischen physikalischen Wirkungen der verschiedenen Farben auf die Nervenendigungen in den Stäbchen- und Zapfenaußengliedern zustande kommen, darüber lassen sich zunächst nur Vermutungen anstellen.

Elektronenbewegungen sind, wie an anderer Stelle gezeigt wurde, notwendig mit den ersten Lichtwirkungen bei der Absorption der Strahlung verbunden und es ist wahrscheinlich, daß die Aktionsströme der belichteten Netzhaut mit diesen primären Elektronensprüngen zusammenhängen. Dauernde Wirkungen, wie sie in dem neuen Strahlungseffekt des polarisierten Lichtes vorliegen, können jedoch nicht auf Elektronenverlagerungen allein zurückzuführen sein. Diese haben vielmehr mechanische Dilatations- und Kompressionswirkungen in den amikroskopischen Micellen zur Folge, die je nach der Erregungsfarbe ganz spezifisch lokal orientiert sind. Die spezielleren auf Grund der Messungen bei den Photochloriden durchgeführten Diskussionen ergaben nun, daß z. B. bei Roterregung die kugelförmig gedachten Mizelle im Zentrum dilatiert und in den äußeren Zonen komprimiert werden. Bei Grün-Erregung findet die Dilatation in den mittleren und die Kompression in den inneren und äußeren Zonen statt. Man braucht dann nur anzunehmen, daß die Nervenendigungen eine mechanische Veränderung im ersten Sinne als Rotempfindung, im zweiten Sinne als Grün vermitteln, um sich eine Vorstellung von einer Verbindung der qualitativ verschiedenen physikalischen Lichtwirkungen mit dem psychischen Vorgang zu machen. Diese gibt dann ohne weiteres auch eine Deutung für die farbigen Nachbilder, denn beim Aufhören der Rot-Erregung findet eine Rückwanderung der Teilchen eines Micells in einer ähnlichen Art statt, als ob eine grüne Erregung stattgefunden hätte.

Mit derartigen Überlegungen, welche, wenigstens in ihrem physikalischen Teil, auf ziemlich breiter experimenteller Grundlage stehen, wird vielleicht auch die Heringsche Theorie der Gegenfarben etwas greifbarer, da es jetzt möglich ist, die Assimilations- und Dissimilationsvorgänge auf entgegengesetzte mechanische Verschiebungen in einem

einzigen Mizell zurückzuführen, die direkt durch die farbige Strahlung in den Zapfen ausgelöst werden. Ob nun die Nervenendigungen auf Veränderungen in einer bestimmten Richtung oder auf bestimmte Zustände in den Micellen reagieren, ist auf dem bisher eingeschlagenen Wege nicht zu erweisen.

Hier hören die Vergleichsmöglichkeiten mit den untersuchten nicht belebten Systemen auf. Denn diese sind fest und nur im Verlauf längerer Zeit verändern sie sich im Sinne eines Übergangs in den Anfangszustand. Dieser Prozeß wird bei der halbflüssigen Konsistenz der Stäbchen und Zapfen, besonders bei der relativ hohen Körpertemperatur erheblich schneller verlaufen. Hierzu kommt die rasche Regeneration des Farbstoffes, durch welche dauernd eine annähernd konstante stationäre Konzentration desselben gewährleistet wird[1]). Die Aufklärung aller dieser Vorgänge, welche auf die Erregung durch das Licht folgen und für die dauernde Erhaltung der Reaktionsfähigkeit von fundamentaler Bedeutung sind, muß dem physiologischen Chemiker und dem Physiologen vorbehalten bleiben.

§ 13. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Die vorstehenden Ausführungen bezwecken zu zeigen, daß die charakteristischen Wirkungen des Lichtes im Auge sehr weitgehende Vergleichsmöglichkeiten mit Veränderungen besitzen; welche die Strahlung in gewissen unbelebten lichtempfindlichen Systemen hervorruft. Diese Vergleiche konnten früher nicht gezogen werden, weil die physikalische Technik noch nicht genügend empfindliche Beobachtungsmethoden besaß, um die „Farbenanpassungen", die einzigen Vorgänge, bei denen das Licht verschiedener Farbe ähnlich spezifisch wirkt wie im Auge, genügend fein zu analysieren.

Durch einen neu aufgefundenen Strahlungseffekt konnte gezeigt werden, daß das spezifische Anpassungsvermögen der betreffenden Objekte nicht nur für die Farbe, sondern auch für die Schwingungsrichtung der linear-polarisierten Strahlung gilt, daß es also möglich ist, die Polarisationsebene zu photographieren. Hierauf konnten neue, erheblich feinere Untersuchungsmethoden gegründet werden.

Es konnte nachgewiesen werden, daß die altbekannten Photochloride nicht nur die Farbe des Erregungslichtes annehmen, also eine „physio-

[1]) Über die Rolle des Sehgelbs bei dieser Regeneration, die aus den Untersuchungen Gartens (l. c.) hervorgeht, können wahrscheinlich weitere photochemische Versuche Aufschluß geben, nachdem es im § 11 wahrscheinlich gemacht worden ist, daß das Sehgelb keinen eigentlich neuen Farbstoff darstellt, sondern nur optisch durch eine Absorptionsverschiebung in dem Mizell in die Erscheinung tritt. Die im Gang befindlichen Messungen an farbig erregten Photochloriden, die mit einer anderen Farbe nacherregt wurden, scheinen auch auf diese biologischen Fragen anwendbar zu sein.

logische Farbenanpassung" zeigen, sondern auch, daß ihr eine „photometrische" und bei polarisierter Erregung eine „dichrometrische Farbenanpassung" parallel geht. Besonders läßt sich die dichrometrische Farbenanpassung, welche in einer stärkeren Ausbleichung für die Erregungsfarbe in der Schwingungsrichtung des Lichtes besteht, sehr frühzeitig und bei so geringen Belichtungen zeigen, bei denen sich das System überhaupt noch nicht sichtbar verändert.

In zwei einfachen Fällen, bei Photochloridschichten und bei Cyaninkollodiumschichten wurden die Verhältnisse genauer untersucht und sie verlaufen, besonders in dem letzten Fall, der den Prototyp für die meisten lichtempfindlichen Farbstoffe darstellt, so weitgehend ähnlich, wie man sich die Lichtwirkungen im Auge vorstellungen muß, daß eine Farbstoffkollodiumschicht gewissermaßen als ein Modell der Retina anzusehen ist. Die Analogie ist besonders ausgesprochen, weil die bekannten durch Licht bewirkten Veränderungen des Sehpurpurs, der im Auge als lichtempfindlicher Farbstoff auftritt, sehr weitgehende Ähnlichkeit mit den neu aufgefundenen Lichtwirkungen in den Farbstoffen und den Photochloriden zeigen.

Die neue Auffassung der Lichtwirkungen in der Retina, welche man vielleicht als eine „Anpassungstheorie" des Farbensehens bezeichnen kann, nimmt zunächst an, daß die Außenglieder der Zapfen nicht, wie bisher vermutet, farbstoffrei sind, sondern daß sie nur den Sehpurpur in einer solchen Verdünnung enthalten, daß er mit den gewöhnlichen analytischen Hilfsmitteln nicht nachzuweisen ist. In den Stäbchenaußengliedern ist er dagegen in merklicher Menge zugegen. Die Versuche mit den Cyaninschichten haben nämlich gezeigt, daß die dunkleren Systeme sehr geringe farbenanpassende Eigenschaften haben, daß diese aber um so mehr hervortreten, je verdünnter der Farbstoff ist. Die kaum merklich gefärbten Zapfen sind daher zur Farbenperzeption geeignet, während die Stäbchen allerdings lichtempfindlicher sind, aber unspezifisch nur auf die Stärke und die absorbierte Menge des Lichtes reagieren.

Die Lichtempfindlichkeit der Farbstoffschichten ist in den ersten Anfangsstadien der Belichtung am größten und nimmt sehr schnell auf einen geringen Wert ab, trotzdem ihre Lichtabsorption noch bedeutend sein kann. Auf die Retina übertragen muß man hieraus folgern, daß die Erregung der Stäbchen durch helles Licht im Anfang sehr stark ist, daß die Empfindlichkeit sich aber sehr schnell automatisch bremst. Die dauernde Regeneration des Farbstoffs bedingt, daß er in den Zapfen stationär in geringer Menge, aber frischer vorhanden ist, als in den Stäbchen, so daß die Zapfen dann absolut lichtempfindlicher werden und praktisch allein die Lichtperzeption, die sich hier auch spezifisch auf die Farben erstreckt, übernehmen. Es ist dies eine

Deutung der Adaptation. Erst im Dunkeln und in der Dämmerung füllen sich auch die Stäbchen so reichlich wieder mit frischem Farbstoff auf, daß sie jetzt durch ihre stärkere Lichtabsorption, allerdings farblos, die Lichtperzeption übernehmen.

Bei den unbelebten Farbstoffsystemen zeigte es sich, daß mit zunehmender Färbung der Schichten die spezifische Wirkung am stärksten für das Rot und am schwächsten für die kurzwelligen Strahlen abnimmt. Wenn also beim Dämmerungssehen die Stäbchen den Zapfen die Arbeit abnehmen, verschwindet die spezifische Wirkung zuerst im Rot. Eine Tatsache, die im Phänomen von Purkinje zum Ausdruck kommt.

Die physikalische Untersuchung der Photochlorid- und Farbstoffsysteme hat zu der Folgerung geführt, daß die erste Wirkung des Lichtes nach der Abtrennung von Elektronen in einer mechanischen Verschiebung in sehr kleinen Komplexen besteht, deren Dimensionen unterhalb der ultramikroskopischen Auflösungsgrenze liegen. Diese Strukturveränderungen sind für die verschiedenen Farben ganz spezifisch. Wenn man dieses Resultat auf den Sehpurpur überträgt, liegt es nahe anzunehmen, daß die Nervenendigungen in den Zapfenaußengliedern die mechanischen Veränderungen mit der Vermittlung einer bestimmten Farbenempfindung beantworten.

Die Richtigkeit dieser Annahme läßt sich nicht mit physikalischen und chemischen, sondern nur mit biologischen Untersuchungsmethoden prüfen, sie erscheint jedoch nicht unwahrscheinlich, weil sie einen ziemlich weitgehenden Parallelismus zwischen spezifischen psychischen Empfindungen und spezifischen mechanischen Effekten enthält. Diese nämlich sind an den untersuchten unbelebten lichtempfindlichen Systemen teilweise reversibel, und die Wiederherstellung des ursprünglichen Zustandes entspricht derselben Strukturänderungen, als wenn eine andere Farbe eingewirkt hätte. Die Rückverwandlungen, welche in dem halbflüssigen Substrat der Zapfenaußenglieder unvergleichlich viel schneller ablaufen als in den bisher untersuchten einfacheren festen Versuchsobjekten, werden dann von den Nervenendigungen ebenso registriert, als ob eine Farbe eingewirkt hat, die derjenigen komplementär ist, welche das betreffende Element erregt hatte. Die weitere Durchführung dieses Gedankens erlaubt eine experimentelle Prüfung der Heringschen Theorie der Gegenfarben an einfachen unbelebten lichtempfindlichen Systemen.

Zum Schluß muß noch einmal darauf hingewiesen werden, daß die im vorstehenden diskutierten Vergleiche zunächst nur Gültigkeit beanspruchen in den Fällen, wo die Lichtempfindung in direkter Beziehung zur Absorption von Strahlung in den lichtperzipierenden Elementen der Netzhaut steht. Die Licht- und Farbenwahrnehmung unter

pathologischen und abnormen Bedingungen, z. B. bei Druckwirkungen auf Teile des Auges und des Sehnervs oder beim Anlegen elektrischer Potentiale müssen vorläufig von der Diskussion ausgeschlossen werden. Dasselbe gilt zunächst auch von den zeitlichen Änderungen der Lichtempfindungen, die natürlich mit der Regeneration des Sehpurpurs, einem noch unaufgeklärten, teilweise biologischen Prozeß, in Beziehung stehen, trotzdem auch beim Studium der unbelebten lichtempfindlichen Systeme Zeitphänomene aufgefunden sind, die in gewisser Beziehung zu den bekannten Umstimmungserscheinungen zu stehen scheinen, welche bei länger wirkender weißer oder farbiger Belichtung auftreten. Sie verlaufen aber wesentlich verwickelter als die einfachen Anfangswirkungen des Lichts.

Photochemische Abteilung des Physikalisch-chemischen Instituts der Universität Leipzig, Juni 1921.

Anmerkung bei der Korrektur: Erst nach Abschluß des Manuskripts erhielt ich Kenntnis von den wichtigen Untersuchungen von U. Ebbecke über das Sehen im Flimmerlicht, Arch. f. d. ges. Physiol. 185, 186. 1920, welche es ermöglichen, gerade die ersten Lichtwirkungen im Auge leicht zu analysieren, und die daher zur Prüfung der obigen neuen Auffassung über das Farbensehen verwertet werden können. Hierauf soll in einer späteren Mitteilung eingegangen werden.

Dann erschienen kürzlich zwei interessante Versuche einer photoelektrischen und einer Quantentheorie des Farbensehens von J. H. J. Poole, Phil. Mag. (6), 41, 347. 1921 und von J. Joly, Phil. Mag. (6) 41, 289, 1921, welche gleichfalls eine Beteiligung des Sehpurpurs in den farbentüchtigen Zapfen vorsehen, die aber, wie es scheint, keine eigentliche Spezifizität erklären können, was gerade durch die hier versuchte Anpassungstheorie möglich ist. Auch diese Arbeiten müssen noch besprochen werden, wenn auf die speziellen Unterschiede der neuen Auffassung gegen die bekannten Farbentheorien eingegangen wird.

Untersuchungen über die Umladbarkeit von Zellen, Zellbestandteilen und Membranen.

Von
Karl Heesch.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Kiel.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 1. Mai 1921.)

Die im folgenden beschriebenen Versuche wurden durch zwei Beobachtungen angeregt, die in letzter Zeit im hiesigen Laboratorium gemacht wurden. Runar Collander[1]) untersuchte im Anschluß an die osmotischen Messungen von Girard, Toni Hamburger, Bartell, J. Loeb u. a., ob sich bei Beobachtung der Plasmolyse von Pflanzenzellen durch Elektrolytlösungen irgendwelche Anhaltspunkte für das Vorhandensein eines elektroosmotischen Druckes gewinnen ließen, der auf die Änderung der elektrischen Ladung der Plasmamembran durch die Ionen zu beziehen wäre. Unerwarteterweise verliefen die Plasmolysen in jedem Fall, trotz mannigfacher Variierung der Natur und der Konzentration der Ionen, „normal", und bei der Erörterung der Ursachen für diesen Versuchsverlauf mußte die Frage aufgeworfen werden, ob denn auch die Voraussetzung für das Auftreten elektroosmotischer Zugkräfte, die Umladung der Protoplasten, wirklich zuträfe.

Die zweite Beobachtung, welche als Ausgangspunkt für meine Untersuchungen diente, war die Feststellung von Linzenmeier[2]), daß die roten Blutkörperchen vom Menschen, deren negative Ladung[3]) sich leicht durch $^{m}/_{500}$ bis $^{m}/_{1000}$ Lanthan-Salz in eine positive Ladung umkehren läßt, wenn man sie unmittelbar aus dem Blut in die La-Lösung überträgt [Kozawa[4]), Fåhraeus[5])], nach ausgiebiger Waschung mit NaCl-Lösung so unempfindlich gegen die La-Ionen werden, daß die Konzentration evtl. auf $^{m}/_{10}$ gesteigert werden muß, um den isoelektrischen Zustand oder ein positives Verhalten herbeizuführen.

[1]) R. Collander, Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 224. 1920.
[2]) Linzenmeier, Ebenda **181**, 169. 1920 und **186**, 272. 1921.
[3]) Höber, Ebenda **101**, 607. 1904 und **102**, 196. 1904.
[4]) Kozawa, Biochem. Zeitschr. **60**, 146. 1914.
[5]) Fåhraeus, Ebenda **89**, 355. 1918.

Auch dieser Befund ist ganz wider Erwarten, wenigstens wenn man von der recht wahrscheinlichen Annahme ausgeht, daß am Aufbau der Oberflächenschicht der Protoplasten u. a. auch Eiweißkörper beteiligt sind, die nach den Angaben von Mines[1]) und Kozawa im allgemeinen durch erheblich geringere Konzentrationen der Ionen seltener Erden zu entladen sein dürften, als durch $^{m}/_{10}$.

Aber auch noch andere Beobachtungen von Linzenmeier machten es wünschenswert, das Erfahrungsmaterial betreffs der Umladbarkeit von Zellen und der sie aufbauenden Bestandteile zu vergrößern. Nach Linzenmeier kann die Umladbarkeit der menschlichen roten Blutkörperchen durch Zusätze mannigfach beeinflußt werden. Dabei verhalten sich ungewaschene und gewaschene Blutkörperchen ganz verschieden. Die Umladung der ungewaschenen Blutkörperchen durch La wird begünstigt durch Fibrinogen, Histon und Clupein, während Nuclein, nucleinsaures Na, Albumin, Pepton ohne Einfluß sind. Die Umladung gewaschener Blutkörperchen wird dagegen außer durch Histon und Clupein auch durch Albumin und nucleinsaures Na, ferner durch Gelatine gefördert, während Gummi, Stärke, Lecithin auch jetzt keinen Einfluß haben. Dies kann so erklärt werden, daß die gewaschenen Blutkörperchen, die, wie wir sahen, an sich durch La sehr schwer umgeladen werden können, durch die genannten wirksamen Zusätze für die La-Ionen sozusagen sensibilisiert werden, während sie in Gegenwart der unwirksamen Zusätze, wie Stärke und Gummi, für die La-Ionen schwer angreifbar bleiben. Histon und Clupein, die in beiden Fällen, bei gewaschenen wie bei ungewaschenen Blutkörperchen wirksam sind, nehmen aber auch insofern eine besondere Stellung ein, als sie auch ohne die Gegenwart von La die gewaschenen Blutkörperchen direkt entladen können.

Eigene Beobachtungen.

An diese verschiedenen Feststellungen anknüpfend habe ich auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Höber 1. mit den roten Blutkörperchen andere Zellen bezüglich ihrer Umladbarkeit verglichen, nämlich Hefezellen, Lycopodiumsporen und Leukocyten; 2. habe ich einige Zellbestandteile auf ihre Umladbarkeit geprüft, nämlich Gummi, Agar, Cellulose, Stärke, Cholesterin, Lecithin, Öl, Albumin; alle diese Messungen wurden, so wie die von Kozawa, Fåhreaus und Linzenmeier, mit dem Kataphoreseapparat von Höber (l. c.) ausgeführt. Außerdem wurde 3. die Umladbarkeit mit Hilfe der Elektroosmose bestimmt, indem die zu untersuchenden Substanzen in Form von Membranen verwendet wurden.

[1]) Mines, Journ. of physiol. **42**, 309. 1911.

a) Beobachtungen über die Umladbarkeit von Zellen.

1. Hefezellen wurden zweimal mit destilliertem Wasser gewaschen, sodann einmal mit einer Mischung von 10% Rohrzucker und 0,2% NaCl, in der verschiedene Zusätze, wie Albumin (1%), Pepton ($^1/_2$%), Gelatine ($^1/_8$%), Nuclein ($^1/_8$%), nucleinsaures Na ($^1/_8$%), Lecithinemulsion ($^1/_2$%), Cholesterinemulsion ($^1/_2$%), Agar ($^1/_8$%), Gummi ($^1/_8$%), Stärkekleister ($^1/_8$%) enthalten waren. Dann wurden von den Hefezellen mit einer Platinöse Proben in den Kataphoreseapparat übertragen, der mit verschieden konzentrierten Lösungen von Lanthannitrat gefüllt war, und sofort die Kataphoreserichtung bestimmt. Das Ergebnis war das folgende:

Tabelle I. Umladung von Hefezellen.

La-Konz.[1])	Ohne Zusatz	Stärke	Gummi	Agar	Albumin	Gelatine	Nuclein	Pepton	Nucleins. Na	Lecithin	Cholesterin
∞	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2500	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1000	—	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—
750	—	—	—	—	+	±	—	—	—	—	—
500	±	—	—	—	+	+	±	± od. schw. +	schw. —	±	±
250	+	±	—	—	+	+	+	+	± bis +	+	+
100	+	+	—	—	+	+	+	+	+	+	+

Danach wird also bei Hefezellen, ebenso wie bei den roten Blutkörperchen, die Umladung durch La durch Zusatz von Albumin oder Gelatine erleichtert; nucleinsaures Na ist dagegen hier ohne Einfluß, ebenso Nuclein, Pepton, Lecithin und Cholesterin, während Stärke, Gummi und Agar die Umladung nicht nur nicht erleichtern, sondern sie sogar erschweren.

2. Die untersuchten Lycopodiumsporen wurden ebenso vorbehandelt wie die Hefezellen. Die Ergebnisse der Messungen waren folgende:

Tabelle II. Umladung von Lycopodiumsporen.

La-Konz.	Ohne Zusatz	Stärke	Gummi	Agar	Albumin	Gelatine	Nuclein	Pepton	Nucleins. Na
∞	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2500	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1000	—	—	—	—	±	±	—	±	—
750	—	—	—	—	+	+	±	+	—
500	±	—	—	—	+	+	+	+	schw. —
250	+	— bis ±	—	—	+	+	+	+	+
100	+	+	—	—	+	+	+		+

[1]) Ausgedrückt durch die Anzahl von Litern, in denen 1 Mol Lanthannitrat gelöst ist.

Wiederum sensibilisieren also Albumin und Gelatine die Zellen für die La-Ionen, ferner auch Nuclein und Pepton, während nucleinsaures Na wieder indifferent ist und Stärke, Gummi und Agar „negativ sensibilisieren".

3. Die Leukocyten stammten aus Pferdeblut, das durch Citrat ungerinnbar gemacht war. In diesem senken sich bekanntlich die roten Blutkörperchen bedeutend schneller als die weißen; man kann also nach Absitzen der roten Blutkörperchen das Plasma abheben und aus ihm die weißen Blutkörperchen ausschleudern. Die Leukocyten wurden 6 mal mit isotonischer NaCl-Lösung gewaschen und dann ebenso behandelt wie Hefezellen und Lycopodium.

Tabelle III. Umladung von Leukocyten.

La-Konz.	Ohne Zusatz	Gummi	Agar	Albumin	Gelatine	Pepton	Cholesterin
∞	—	—	—	—	—	—	—
2500	—	—	—	—	—	—	—
1000	—	—	—	±	—	—	—
750	—	—	—	+	—	—	—
500	—	—	—	+	+	—	—
250	—	—	—	+	+	—	—
100	—	—	—	+	+	+	±
10	+	+	—	+	+	+	+

Dies Ergebnis bestätigt die Angaben von Linzenmeier für die roten Blutkörperchen insofern, als erstens das Auswaschen auch hier die merkwürdige Abschwächung der La-Wirkung bis zu der Grenzkonzentration von $^{m}/_{10}$ hervorruft, die zum Teil den Anlaß für diese Untersuchungen abgab; bei Hefezellen und Leukocyten war eine derartige Abschwächung nicht zu erreichen. Zweitens begegnen wir auch hier wieder der starken Sensibilisierung für La durch Albumin und Gelatine, ferner einer schwachen Sensibilisierung durch Pepton und Cholesterin.

Unerörtert blieb bisher der Einfluß von Histon und Clupein, die nach Linzenmeier auch die gewaschenen roten Blutkörperchen an sich, d. h. auch ohne die Anwesenheit von La umladen. Das Gleiche ließ sich auch für Hefezellen, Lycopodium und Leukocyten feststellen[1]).

Tabelle IV. Umladung durch Histonsulfat.

% Histonsulfat	Hefezellen	Lycopodium	Leukocyten
$^{1}/_{512}$	—	—	—
$^{1}/_{256}$	—	—	+
$^{1}/_{64}$	—	—	+
$^{1}/_{32}$	±	+	
$^{1}/_{16}$	+	+	

[1]) Histonsulfat und Clopeinsulfat verdanken wir der Liebenswürdigkeit von Herrn Geheimrat A. Kossel, Heidelberg.

Tabelle V. Umladung durch Clupeinsulfat.

% Clupeinsulfat	Hefezellen	Lycopodium	Leukocyten
$^1/_{1024}$	—	—	—
$^1/_{512}$	—	—	±
$^1/_{256}$	—	—	+
$^1/_{128}$	—	—	+
$^1/_{64}$	±	±	+
$^1/_{32}$	+	+	+
$^1/_{16}$	+	+	+

Die Leukocyten sind danach empfindlicher als die beiden Pflanzenzellarten.

Außer den bisher genannten umladenden Agenzien wurden weiterhin noch basische Farbstoffe und Alkaloidsalze in den Kreis der Untersuchungen gezogen. Der Grund dafür ist der folgende: Histon und Clupein wirken als basische Stoffe, d. h. durch ihre positive Ladung auf die negativen Zellen umladend. Aber es kommt noch etwas Weiteres hinzu, was sie vor den ebenfalls umladenden La-Ionen auszeichnet; das ist die mehrfach genannte Eigenschaft, auch gewaschenen Zellen leicht, d. h. in sehr kleinen molekularen Konzentrationen eine positive Ladung zu erteilen. Dies dürfte auf ihrem mehr oder weniger kolloiden Verhalten und der damit zusammenhängenden Fähigkeit, sich an Oberflächen anzuheften, beruhen. Dies Haften an Oberflächen, dies Sichankleben mag auch die Ursache dafür sein, daß besonders Albumin und Gelatine die gewaschenen Zellen für die La-Ionen zu sensibilisieren vermögen. Unter diesem Gesichtspunkt wurde der Plan gefaßt, auch die kolloiden bis semikolloiden basischen Farbstoffe und Alkaloidbasen bzw. ihre Salze hier zu prüfen, Namentlich von der Untersuchung der Farbstoffe ließ sich ein gewisser Erfolg versprechen, da die Möglichkeit, mit basischen Farbstoffen Zellen umzuladen, bereits für die roten Blutkörperchen durch Höber[1]) erwiesen und zudem auch durch Vorschütz[2]) kürzlich im hiesigen Laboratorium gezeigt wurde, daß Farbbasen rote Blutkörperchen agglutinieren. Des ferneren ist von Freundlich[3]) schon vor längerer Zeit festgestellt worden, daß negative Sole (As_2S_3, Au) durch die Salze von Farbbasen und Alkaloiden in relativ kleiner Konzentration ausgeflockt werden können.

Zur Prüfung der Wirksamkeit der Farbbasen wurden die Zellen teils in Rohrzucker-Kochsalz gewaschen, teils ungewaschen, teils auch nach Zusatz von Albumin zur Waschflüssigkeit in die Farblösungen eingetragen. Das Ergebnis war das folgende:

[1]) Höber, Biochem. Zeitschr. **67**, 420. 1914.
[2]) Vorschütz, Arch. f. d. ges. Physiol. **189**, 182. 1921.
[3]) Freundlich, Zeitschr. f. physikal. Chemie **73**, 385. 1910.

Tabelle VI. Umladung durch Neutralrot.

Neutralrot-Konz.	Hefezellen	Lycopodium	Leukocyten	Leukocyten mit Albumin	Rote Blutkörperchen gewaschen	Rote Blutkörperchen ungewasch.	Rote Blutkörperchen m. Albumin
2400	—	—	—	—	—	—	—
1200	—	—	—	—	—	—	—
600	± bis +	+	—	—	—	—	—
300	+	+	± bs +	±	±	schw. +	schw. +
120	+	+	+		+	+	+

Tabelle VII. Umladung durch Rhodamin S.

Rhodamin-Konz.	Hefezellen	Hefezellen mit Albumin	Lycopodium	Lycopodium mit Albumin	Leukocyten	Leukocyten mit Albumin	Rote Blutkörperchen	Rote Blutkörperchen m. Albumin
400	—	—	—	—	—	—	—	—
320	—	—	—	—	—	—	—	—
160	—	+	+	+	—	—	—	—
80	+	+	+	+	+	+	schw. +	+

Tabelle VIII. Umladung durch Methylviolett.

Methylviolett-Konz.	Hefezellen	Lycopodium
1600	—	—
800	±	± bis +
400	+	+

Es zeigt sich also, daß Neutralrot bei etwa $^{m}/_{120}$ bis $^{m}/_{300}$, Rhodamin S bei $^{m}/_{80}$ bis $^{m}/_{160}$ und Methylviolett bei $^{m}/_{400}$ bis $^{m}/_{800}$ die Zellen umlädt und zwar auffälligerweise unabhängig von Zellart und Vorbehandlung.

Die Salze der Alkaloide waren dagegen, wenigstens innerhalb des untersuchten Konzentrationsintervalls, nicht geeignet, die negative Ladung der Zellen aufzuheben, auch nicht wenn durch Zusatz von etwas $NaHCO_3$ die Hydrolyse verstärkt bzw. die Oberflächenaktivität der freigemachten Base gesteigert wurde[1]). Auch ließ sich nicht nachweisen, daß die Zellen in einer Alkaloid-La-Lösung leichter umzuladen sind, als in der La-Lösung ohne Alkaloid. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die angestellten Versuche.

Tabelle IX. Einwirkung von Alkaloidsalzen.

Alkaloidsalz	Hefezellen	Lycopodium	Leukocyten	Rote Blutkörperchen
Cocain-HCl $^{m}/_{68}$	—	—	—	—
Cocain-HCl $^{m}/_{34}$	—	—	—	—
Cocain-HCl $^{m}/_{68}$ + 0,1% $NaHCO_3$. .	—	—	—	—
Morphin-HCl $^{m}/_{64}$	—	—	—	—
Chinin-H_2SO_4 $^{m}/_{84}$	—	—	—	—
Optochin-HCl $^{m}/_{76}$	—	—	—	—
Optochin-HCl $^{m}/_{76}$ + 0,1% $NaHCO_3$	—	—	—	—

[1]) Traube und Onodera, Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. **1**, 35. 1914.

Von großem Interesse wäre es gewesen, wenn die Untersuchungen an den tierischen Zellen durch die Untersuchungen an nackten Protoplasten von Pflanzenzellen hätten ergänzt werden können, zumal im Hinblick auf die Versuche von Collander, die anfangs zitiert wurden. Leider waren meine Bemühungen, aus plasmolysierten Zellen durch Anreißen der Zellhaut eine größere Zahl von Protoplasten zu isolieren oder durch Zerschneiden von Vaucheriafäden brauchbare Protoplasmatröpfchen in genügender Menge zu erhalten, vergeblich.

b) Beobachtungen über die Umladbarkeit von Zellbestandteilen.

Nachdem im vorhergehenden eine größere Zahl von Erfahrungen über die Umladbarkeit von Zellen zusammengestellt wurde, erscheint es als der gegebene Weg der weiteren Analyse nachzusehen, auf welche der einzelnen Bestandteile, die in der Oberfläche der Zelle vertreten sein können, die beobachteten Einflüsse zu beziehen sind. Aus diesem Grunde wurden die bereits S. 199 angeführten Stoffe, so wie die Zellen in den bisher beschriebenen Versuchen, suspendiert und ihre Kataphoreserichtung untersucht.

1. Stärkekörnchen. Weizenstärke wurde 4 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann in Rohrzucker-Kochsalzlösung übertragen, die je nachdem mit verschiedenen Zusätzen versehen war. Für diese Versuche wurde der Kataphoreseapparat mit einer Kammer von besonders großer Höhe ausgestattet, um die relativ großen und rasch fallenden Körnchen lange genug vor ihrem Absitzen auf dem Boden der Kammer im Mikroskop beobachten zu können.

Tabelle X. Umladbarkeit von Stärkekörnchen.

La-Konz.	Ohne Zusatz	Gummi	Agar	Albumin	Gelatine	Pepton	Lecithin	Cholesterin
∞	—	—	—	—	—	—	—	—
2500	—	—	—	—	—	—	—	—
1000	—	—	—	—	—	—	—	—
750	—	—	—	±	±	—	±	—
500	schw. —	—	—	+	+	±	+	—
250	± bis +	—	—	+	+	+	+	±
100	+	—	—		+	+		+
10		± bis +	—					

2. Cellulose. Reines Filtrierpapier wurde fein zerzupft und 4 mal gewaschen: s. Tabelle XI.

3. Agar. Klümpchen davon erwiesen sich auch in Gegenwart vom $^{m}/_{10}$ La noch deutlich negativ.

4. Gummi. Teilchen davon waren bei $^{m}/_{10}$ La umgeladen.

5. Lecithin (Merck, älteres, dunkelbraunes Präparat). Es wurde für die Versuche in den betreffenden Lösungen verrieben: s. Tabelle XII.

Tabelle XI. Umladbarkeit von Cellulose.

La-Konz.	Ohne Zusatz	Gummi	Agar	Albumin	Gelatine	Pepton	Nucleins. Na	Lecithin	Cholesterin
∞	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2500	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1000	—	—	—	schw. — bis ±	± bis +	—	—	—	—
750	—	—	—	+	+	schw. —	—	± bis +	—
500	—	—	—	+	+	± bis +	—	+	—
250	—	—	—	+		+	—		—
100	+	—	—				+		+
10		+	—						

Tabelle XII. Umladbarkeit von Lecithin.

La-Konz.	Ohne Zusatz	Gummi	Agar	Albumin	Gelatine
∞	—	—	—	—	—
2500	—	—	—	—	—
1000	—	—	—	± bis +	+
750	—	—	—	+	+
500	± bis +	—	—		
250	+	—	—		
100		—	—		

6. Cholesterin. Es wurde ebenfalls in den Lösungen verrieben.

Tabelle XIII. Umladbarkeit von Cholesterin.

La-Konz.	Ohne Zusatz	Gummi	Agar	Albumin	Gelatine
∞	—	—	—	—	—
2500	—	—	—	—	—
1000	—	—	—	—	+
750	—	—	—	—	+
500	— bis ±	—	—	± bis +	+
250	+	—	—	+	
100		—	—		

7. Öl. Pflanzenöl wurde mit etwas Soda emulgiert und eine kleine Menge der Emulsion in die verschiedenen Lösungen eingetragen.

Tabelle XIV. Umladbarkeit von Öl.

La-Konz.	Ohne Zusatz	Agar	Albumin	Pepton	Lecithin	Cholesterin
1000	—	—	—	—	—	—
750	—	—	+	—	—	—
500	—	—	+	± bis +	± bis +	—
250	—	—		+	+	+
100	+	—				+

8. Albumin (aus Blut von Merck). Es wurde in Wasser gelöst und durch Hitze koaguliert. Von den feinen Koagula wurden Proben in die verschiedenen La-Lösungen eingetragen. Die Umladung trat bei $^{m}/_{1000}$ La ein.

Außer mit La-Ionen wurde auch bei den Zellbestandteilen die Umladung mit Histon, Clupein, Farbbasen und Alkaloiden durchgeprüft. Histonsulfat, Clupeinsulfat und die basischen Farbstoffe Neutralrot, Methylviolett und Rhodamin S erwiesen sich wiederum als geeignet, die geprüften suspendierten und gut gewaschenen Zellbestandteile umzuladen. Über die Histon- und Clupeinversuche orientieren die folgenden Tabellen.

Tabelle XV. Umladung durch Histonsulfat.

Histonsulfat %	Stärkekörnchen	Cellulose	Öl	Lecithin	Cholesterin
$^{1}/_{64}$	−	−	−	−	−
$^{1}/_{32}$	± bis +	+	−	−	−
$^{1}/_{16}$	+	+	±	−	+
$^{1}/_{8}$	+	+	+	+	+
$^{1}/_{4}$	+	+	+	+	+

Tabelle XVI. Umladung durch Clupeinsulfat.

Clupeinsulfat %	Stärkekörnchen	Cellulose	Öl	Lecithin	Cholesterin
$^{1}/_{320}$					−
$^{1}/_{256}$	−			−	+
$^{1}/_{128}$	−	−	−	±	+
$^{1}/_{64}$	−	−	−	+	
$^{1}/_{32}$	+	−	−		
$^{1}/_{16}$	+	± bis +	±		
$^{1}/_{8}$	+	+	+		

Sehr merkwürdig ist der Befund, der mehrmals nachgeprüft wurde, daß Lecithin und Cholesterin durch Clupeinsulfat so besonders leicht umgeladen werden.

Die Farbbasen erwiesen sich gegenüber Lecithin, Cholesterin und Cellulose in ungefähr der gleichen Konzentration wirksam, die Alkaloide ebenso unwirksam wie gegenüber den Zellen.

Überblicken wir die Gesamtheit dieser Ergebnisse, so finden wir folgendes:

1. Die untersuchten negativ geladenen Zellbestandteile werden bis auf Gummi und Agar, in Rohrzucker-Kochsalzösung suspendiert, von La-Ionen innerhalb des Konzentrationsintervalls von $^{m}/_{100}$ bis $^{m}/_{500}$ umgeladen. Das Gleiche gilt für die Hefezellen und die Lycopodiumsporen (s. S. 200)

und dürfte wohl darauf bezogen werden, daß sich die Zellhaut aus Cellulose aufbaut, die noch mit verschiedenen anderen Stoffen, wie Lipoiden, Seifen, Pektinen imprägniert ist. Abweichend verhalten sich die untersuchten tierischen Zellen, die roten und weißen Blutkörperchen, die nach ausgiebiger Waschung mit Kochsalzlösung erst bei $^{m}/_{10}$ La entladen oder umgeladen werden. Eine Erklärung kann dafür bisher nicht gegeben werden.

2. Auch durch Histonsulfat, Clupeinsulfat und Salze der Farbbasen können die Zellbestandteile ebenso wie die ganzen Zellen umgeladen werden. Die dafür notwendigen Konzentrationen variieren im einzelnen ziemlich stark. Alkaloidsalze sind unwirksam.

3. Die Wirksamkeit der La-Ionen kann gesteigert oder abgeschwächt werden (positive oder negative Sensibilisierung), wenn man die umzuladenden Teilchen zuvor in Rohrzucker-Kochsalzlösung wäscht, in der andere Stoffe — als solche wurden lösliche Zellbestandteile verwendet — gelöst sind. Positiv werden die suspendierten Teilchen, Zellbestandteile wie Zellen, vor allem durch Albumin und Gelatine sensibilisiert, negativ durch Gummi und Agar. Lecithin ist im allgemeinen ein besserer Sensibilisator als Cholesterin; auch Pepton tritt zurück, noch mehr nucleinsaurer Natrium und Stärkekleister.

c) Beobachtungen über die Umladbarkeit von Membranen.

Die mitgeteilten Ergebnisse wurden durch Beobachtung der Kataphorese der suspendierten Materialien gewonnen; sozusagen die Kehrseite dieser Beobachtungen ist die Untersuchung der Elektroosmose durch die aus den gleichen Materialien gebildeten Membranen. Als solche kamen hier zur Verwendung: Schweinsblase, die muskulöse Bauchdecke von enthäuteten Fröschen, Pergamentpapier und Agar.

Über die Umladbarkeit von Membranen liegen namentlich seit den bekannten Untersuchungen von Perrin zahlreiche Beobachtungen vor. Von Membranen an organischem Material und ihrer Beeinflussung durch neutrale Salze handeln vor allem die Arbeiten von Bethe und Toropoff[1]) und von Loeb[2]). Bethe und Toropoff bedienten sich zur Beobachtung der Wasserbewegung eines Gefäßes von der Form eines H, in dessen Querstück die Membranen als Diaphragmen einzu-

[1]) Bethe und Toropoff, Zeitschr. f. physikal. Chemie **88**, 686. 1914 und **89**, 597. 1915.

[2]) J. Loeb, Journ. of gen. physiol. **2**, 387, 563 und 659. 1920.

setzen sind. Die Stromzuführung geschieht von den Seitenstücken aus durch Quecksilber und Kalomel hindurch, welche kleine aus Platinspiralen bestehende Elektroden bedecken. Eine auf das eine Seitenstück aufgesetzte graduierte Capillare dient zur Ablesung der Wasserbewegung. Das Gefäß kann in einen Thermostaten versenkt werden. Ein ebensolches Gefäß habe ich in meinen Versuchen verwendet (siehe Abb. 1), mit dem Unterschied, daß zur Erleichterung der Füllung an das mit der Capillare versehene Stück noch ein Rohr mit Hahn seitlich angefügt wurde.

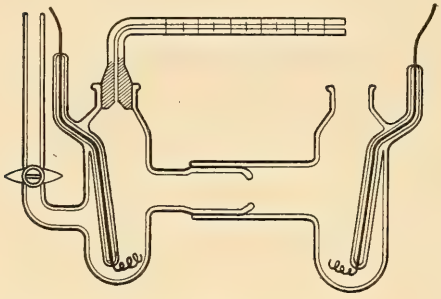


Abb. 1.

Die Arbeiten von Bethe und Toropoff, die ein anderes Ziel verfolgten als ich, enthalten nur gelegentlich Angaben über die Änderung der Richtung der Elektroosmose durch neutrale Salze bei neutraler Reaktion. So findet sich für Membranen aus chromierter Gelatine die Mitteilung, daß bei Einlagerung in $^{m}/_{1000}$ $CaCl_2$, $MgCl_2$ und $La(NO_3)_3$ die Wasserbewegung vom Minus- zum Pluspol gerichtet war, also umgekehrt als sonst, und zwar beim La-Salz am stärksten. Bei Collodiummembranen wurde dagegen unter den gleichen Bedingungen die Wasserbewegung durch Zusatz von La-Ion oder dem ebenfalls dreiwertigen Hexamminkobaltiion nur in der Richtung Plus—Minus stark verlangsamt.

Loeb stellte im Verlauf seiner ausgedehnten osmotischen Untersuchungen fest, daß Collodiummembranen an sich nicht durch Salze positiv geladen werden können, wohl aber, wenn sie mit einem Film aus Gelatine, Casein, Albumin, Edestin oder Oxyhämoglobin überzogen sind; alsdann nehmen sie bei der Behandlung mit drei- oder vierwertigen einfachen (nicht komplexen) Kationen (außer H-Ion) positive Ladung an und veranlassen nun, in ein genügendes Potentialgefälle gelegt, eine Bewegung des Wassers in Richtung auf den positiven Pol.

Bei meinen eigenen Untersuchungen wurden die betreffenden Membranen vor dem eigentlichen Versuch mehrere Stunden lang in die jeweils zu prüfende Lösung eingelegt. Bei den Untersuchungen an Agar wurden die zu prüfenden Stoffe in der Agarlösung (2%) mit aufgelöst und dann eine Schicht davon in dem Querstück des Meßgefäßes erstarren gelassen.

Infolge der Bildung Joulescher Wärme verschob sich in den Versuchen der Meniscus in der Capillare meistens bei beiden Strom-

richtungen vorwärts; da die Größe der Verschiebung aber bei den beiden Richtungen verschieden groß war, so ließ sich trotzdem die Richtung des elektroosmotischen Transports beurteilen.

1. Schweinsblase. In Alkohol ausgekocht und dann gewässert.

Tabelle XVII. Umladung von Schweinsblase.

	Stromdauer	Meniscusbewegung		Ladung d. Membran	Ans Gefäß angelegte Volt	Milliampere
		+ Pol an d. Cap.	− Pol an d. Cap.			
$La(NO_3)_3$						
$^m/_{2500}$	je 7′	0 mm	+ 10,0 mm	—	100	1,0
$^m/_{1000}$	„ 7′	+ 22,0 „	+ 11,0 „	+	100	0,5
Histonsulfat						
$^1/_{32}$%	je 7′	+ 1,5 „	+ 2,0 „	—	100	0,5
$^1/_{32}$%	„ 20′	+ 5,5 „	+ 5,5 „	±	100	0,5
$^1/_{16}$%	„ 15′	+ 18,3 „	+ 3,2 „	+	100	0,5
Clupeinsulfat						
$^1/_{128}$%	„ 5′	+ 1,0 „	+ 3,2 „	—	150	0,5
$^1/_{128}$% n. mehr. Std.	„ 5′	+ 0,2 „	+ 1,0 „	—	150	0,5
$^1/_{64}$%	„ 2′	+ 0,2 „	+ 1,3 „	—	150	0,5
$^1/_{64}$% 1 Stde. spät.	„ 5′	+ 4,0 „	+ 1,0 „	+	150	0,5
$^1/_{32}$%	„ 5′	+ 4,5 „	+ 1,0 „	+	100	0,5
Rhodamin S						
$^m/_{160}$	„ 2′	+ 10,5 „	+ 14,5 „	—	120	2,0
$^m/_{180}$	„ 6′	+ 43,8 „	+ 24,0 „	+	120	1,0

Es ergibt sich demnach, daß die Substanz der Schweinsblase durch La, Histon, Clupein und Farbbasen in geeigneter Konzentration umgeladen werden kann, und eine gute Bestätigung der Kataphoreseversuche ist insofern darin zu erblicken, als die Grenzkonzentrationen für die Umladung der Membranen ungefähr mit denjenigen übereinstimmen, die in den vergleichbaren Fällen der Änderung der Kataphoreserichtung von Zellen oder von Eiweißteilchen vorher aufgefunden wurden.

2. Muskelmembranen. Als solche wurden Stücke aus der Bauchwand von Fröschen benutzt.

Die umladenden Grenzkonzentrationen sind ungefähr die gleichen, wie in der Versuchsreihe mit Schweinsblase. Daß bei den Versuchen mit La als Grenzkonzentration etwa $^m/_{10}$ gefunden werden würde, so wie bei gut ausgewaschenen roten und weißen Blutkörperchen, wurde von vornherein nicht erwartet, da auch durch stundenlange Vorbehandlung der Membranen mit La-Lösung die zwischen den Muskelfasern vorhandenen sensibilisierenden Eiweißkörper schwerlich ausgelaugt werden können.

Tabelle XVIII. Umladung von Muskelmembranen.

	Strom-dauer	Meniscusbewegung		Ladung d. Mem-bran	Ans Gefäß angelegte Volt	Milli-ampere
		+ Pol an d. Cap.	− Pol an d. Cap.			
$La(NO_3)_3$						
$^m/_{1000}$	je 7′	+ 0,25 mm	+ 15,5 mm	—	100	0,1
$^m/_{750}$	„ 7′	+ 40,0 „	+ 21,5 „	+	100	1,0
Histonsulfat						
$^1/_{64}$%	„ 15′	— 5,5 „	+ 8,5 „	—	100	0,5
$^1/_{32}$%	„ 14′	+ 12,5 „	— 31,5 „	+	100	0,5
Clupeinsulfat						
$^1/_{32}$%	„ 6′	0 „	+ 12,0 „	—	100	0,5
$^1/_{16}$%	„ 7′	+ 12,0 „	+ 8,0 „	+	100	0,5
Rhodamin S						
$^m/_{160}$	„ 10′	— 1,0 „	+ 2,0 „	—	100	0,1
$^m/_{80}$	„ 7′	+ 44,5 „	+ 5,0 „	+	100	1,0

3. Pergamentpapier.

Tabelle XIX. Umladung von Pergamentpapier.

	Strom-dauer	Meniscusbewegung		Ladung d. Mem-bran	Ans Gefäß angelegte Volt	Milli-ampere
		+ Pol an d. Cap.	− Pol an d. Cap.			
$La(NO_3)_3$						
$^m/_{100}$	je 6′	0 mm	+ 5,0 mm	—	190	0,5
$^m/_{50}$	„ 5′	+ 1,0 „	+ 1,0 „	±	190	0,5
Histonsulfat						
$^1/_{64}$%	„ 15′	+ 5,7 „	+ 6,5 „	—	100	0,5
$^1/_{32}$%	„ 14′	+ 3,8 „	+ 1,2 „	+	100	0,5
Clupeinsulfat						
$^1/_{128}$%	„ 3′	+ 1,0 „	+ 2,7 „	—	120	0,5
$^1/_{64}$	„ 4′	+ 3,5 „	+ 1,0 „	+	100	0,5
Rhodamin S						
$^m/_{160}$	„ 3′	+ 23,5 „	+ 31,25 „	—	120	3,0
$^m/_{80}$	„ 7′	+ 14,8 „	+ 1,0 „	+	120	2,0

Man sollte erwarten, daß beim Pergamentpapier die umladenden Grenzkonzentrationen mit den für Filtrierpapierstückchen kataphoretisch gefundenen übereinstimmen. Dies ist aber nicht ganz der Fall und könnte in chemischen Differenzen der beiden Materialien seinen Grund haben.

4. Agar.

Tabelle XX. Umladbarkeit von Agarmembranen.

	Strom-dauer	Meniscusbewegung		Ladung d. Mem-bran	Ans Gefäß angelegte Volt	Milli-ampere
		+ Pol an d. Cap.	− Pol an d. Cap.			
$La(NO_3)_3$ $^m/_{50}$ . .	je 2′	— 22,0 mm	+ 32,0 mm	—	120	2,0
Histonsulfat $^1/_8$%	„ 1′	— 4,0 „	+ 5,0 „	—	120	1,5
Clupeinsulfat $^1/_8$%	„ 1′	— 3,9 „	+ 3,9 „	—	120	1,5
Rhodamin S $^m/_{80}$	„ 1′	— 20,0 „	+ 32,0 „	—	120	2,0

Die Zusammenstellung lehrt, daß es bei den höchsten verwendeten Konzentrationen nicht gelang, mit La, Histon, Clupein oder Rhodamin die Agarmembranen umzuladen.

Schlußbetrachtung.

Die hauptsächlichen Ergebnisse dieser Untersuchung wurden bereits auf S. 206 zusammengestellt; die elektroosmotischen Messungen, über die eben berichtet wurde, bilden dazu nur eine Ergänzung.

Wenn wir nun noch einmal auf den Ausgangspunkt der Untersuchung, der in der Einleitung genannt wurde, zurückkommen, so können wir die neu gewonnenen Erfahrungen in folgender Richtung verwerten:

1. Wenn sich in den Versuchen von Collander ein Mitspielen elektroosmotischer Kräfte bei der Plasmolyse der Pflanzenzellen nicht nachweisen ließ, so könnte dies wohl damit zusammenhängen, daß die Protoplasmaoberfläche nur eine geringe Umladbarkeit besitzt, wenn sie nicht durch Eiweiß und ähnliches sensibilisiert ist; hierfür liegen aber bei den Pflanzenzellen keine Anhaltspunkte vor.

2. Die Bedeutung der Zusammensetzung des Zellmediums für die elektrische Ladung der Zellen wird durch die mitgeteilten Versuche noch viel stärker betont, als durch die früheren Mitteilungen von Fåhraeus und Linzenmeier; die Ladung oder wenigstens die Umladbarkeit der tierischen Zellen ist wohl in erster Linie durch die ihnen äußerlich anhaftenden organischen Kolloide bedingt.

Im übrigen sind die mitgeteilten Ergebnisse als Material für weitere Untersuchungen anzusehen, da die Lösung der schwebenden Fragen der Zelladung, der Agglutination und Cytolyse, der Ionenpermeabilität, der Bedeutung thermodynamischer und elektrokinetischer Potentiale bei Zellen und Geweben Untersuchungen in der Art der hier mitgeteilten zur Voraussetzung hat.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. R. Höber für die während meiner Arbeit stets gewährte Anleitung und Unterstützung durch Rat und Tat meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Über die Blutbewegung in den Capillaren.

2. Mitteilung.

Beziehungen zwischen Strömungsgeschwindigkeit und Druck.

Von

Prof. Dr. **Adolf Basler,** Tübingen.

Mit 6 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 3. Mai 1921.*)

Betrachtet man die oberflächlichen Blutgefäße der menschlichen Haut nach der Methode von Lombard[1]), dann sieht man ohne weiteres, daß das Blut in den Capillaren sich je nach den äußeren Umständen verschieden schnell bewegt. So konnten in besonders darauf gerichteten Versuchen Bruns und König[2]) zeigen, daß die Blutströmung in den Capillaren bei Abkühlung der Haut langsamer, bei Erwärmung schneller wird.

Ich selbst beobachtete stets die langsamste Strömung bei kalten Händen, also namentlich bei kühler Lufttemperatur, aber auch dann, wenn bei warmem Wetter sich die Hände kalt anfühlen. Häufig stellte ich im Zustande des Hungers eine kleinere Geschwindigkeit fest als nach der Mahlzeit.

Ursachen für die verschiedene Geschwindigkeit.

Zur Entscheidung darüber, durch welche Mechanismen die verschiedene Strömungsgeschwindigkeit hervorgerufen wird, habe ich spezielle Untersuchungen ausgeführt, die nachstehend berichtet werden mögen.

Sieht man von der Möglichkeit ab, daß die Capillaren und die sich an sie anschließenden kleinen Gefäße über extrakardiale Triebkräfte verfügen, dann muß jede Verlangsamung der Strömung in einem einzelnen Bezirk durch eine Vergrößerung des Widerstandes für den Blutstrom bedingt sein. Eine Verlangsamung in irgendeinem Gefäßgebiet kommt ceteris paribus immer dann zustande, wenn die Strombahn an irgendeiner Stelle verengt wird[3]).

[1]) W. P. Lombard, The Blood Pressure in the Arterioles e. c. Americ. Journ. of Physiol. **29**, 335. 1912.

[2]) O. Bruns und F. König, Über die Strömung der Blutcapillaren usw. Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. **24**, 21. 1920.

[3]) Vgl. K. Hürthle, Über den Einfluß der Gefäßnerven auf den Blutstrom. Deutsche med. Wochenschrift 1917, S. 97. (98).

Daß die Verengerung im Gebiet der eigentlichen Capillaren stattfindet, ist nicht nachweisbar, im Gegenteil kann man sich durch mikroskopische Beobachtung überzeugen, daß häufig Capillaren, in denen die Strömung langsam erfolgt, sehr weit erscheinen, oft weiter als normal. Eine exakte Messung der Capillarreihe unter verschiedenen Bedingungen ist mir sowenig gelungen wie Bruns und König[1]). Die wesentlichste Vergrößerung des Widerstandes ist also in den prae- bzw. postcapillären Gefäßen zu suchen.

Ob die Kontraktion auf der arteriellen oder venösen Seite zustande kommt, darüber muß die gleichzeitige Bestimmung von Druck und Geschwindigkeit Aufschluß geben. Handelt es sich um Verengerung auf der arteriellen Seite, dann wird der Druck kleiner, bei Verengerung auf der venösen Seite größer. In beiden Fällen wird die Strömung langsamer.

Bestimmung der Geschwindigkeit.

Die Geschwindigkeit der Bewegung in den Capillaren zu bestimmen, ist nun keineswegs so leicht, wie es auf den ersten Blick erscheint.

Zwar gehören Untersuchungen über die Strömungsgeschwindigkeit in den Capillaren zu den ältesten Arbeiten der Physiologie, so die von Hales[2]), Weber[3]), Vierordt[4]), aber ihre Beobachtungen beziehen sich auf die Capillaren des Frosches, die leicht im durchfallenden Licht erkannt werden.

Abgesehen davon sind die geradlinigen Strecken von Capillaren, die uns in der menschlichen Haut zur Verfügung stehen, kurz; um so schwerer ist es, die Geschwindigkeit zu bestimmen, mit der die einzelnen Elemente sich fortbewegen. Dazu kommt noch, daß die erkennbaren Körperchen klein sind, viel kleiner als beim Frosch. Es mußte deshalb zur Bestimmung der Geschwindigkeit ein neuer Weg eingeschlagen werden. Am leichtesten kommt man, wie ich gefunden habe, zum Ziel durch Vergleichung der Blutbewegung mit einer solchen von bekannter Geschwindigkeit.

Zur Ausführung derartiger Bestimmungen[5]) durchbohrte ich das Okular des von mir benutzten Mikroskopes dicht unterhalb der Blende an zwei gegenüberliegenden Stellen. Durch die beiden Bohrlöcher wurde ein aus drei langen Frauenhaaren geflochtener Zopf gelegt, der

[1]) O. Bruns und F. König, l. c., S. 2 des Separatabdruckes.

[2]) S. Hales, Statik des Geblütes. Regnerische Buchhandlung Halle 1748, S. 66.

[3]) E. H. Weber, Arch. f. Anat. u. Physiol. **1838**, 450 (465).

[4]) K. Vierordt, Erscheinungen und Gesetze der Stromgeschwindigkeit des Blutes. Frankfurt a. M. 1858, S. 35.

[5]) Vgl. A. Basler, Über die Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit usw. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 347.

auf der einen Seite mit einem kleinen Gewicht beschwert ist, während das andere Ende an einem Faden befestigt wurde, der sich auf eine kleine Walze aufspulen ließ. Wird dieser Zopf in seiner Längsrichtung bewegt, dann sieht man bei Beobachtung durch das Okular, wie sich das vergrößerte Geflecht durch die Mitte des Gesichtsfeldes hinschiebt. Die Geschwindigkeit der Bewegung ist natürlich durch die Okularlinse ebenso vergrößert wie das im Tubus schwebende Objektbild vergrößert wird. Man darf deshalb, damit die scheinbare Bewegung nicht zu groß wird, nur langsam an dem Strang ziehen.

In einem unter das Mikroskop gelegten Finger sieht man, wie immer bei entsprechender Behandlung, die Capillaren und in diesen die Bewegung der Blutkörperchen. Damit man die Blutbewegung in den Capillaren mit der Bewegung des Stranges vergleichen kann, müssen die beiden Linien, in denen sich die Bewegungen abspielen, parallel zueinander sein.

Man schiebt und dreht also den untersuchten Finger so lange, bis eine Capillarschlinge dicht neben dem Strang liegt. Ist das erreicht, wird der Strang an der einen Seite durch ein Uhrwerk mit gleichmäßig bekannter Geschwindigkeit angezogen. Jetzt läßt sich unterscheiden, ob die Bewegung der Blutkörperchen gleich schnell, schneller oder langsamer erfolgt als die des Haares. Ich habe mit dieser Methode die Strömungsgeschwindigkeit in verschiedenen Capillaren des menschlichen Fingers bestimmt und die Methode auch schon beschrieben. Sie besitzt aber einen Nachteil; es ist nicht leicht, einen Zopf herzustellen, der vollständig gleichmäßig und glatt ist, andernfalls bleibt er an irgendeiner Stelle hängen, bis die Spannung eine bestimmte Größe erreicht hat und schnellt dann ein Stück weit vorwärts, um in der neuen Lage wieder einige Zeit zu verharren. Statt der notwendigen gleichmäßigen Bewegung kommt also eine sprungweise zustande. Auch wenn es gelungen ist, einen Strang herzustellen, der den Anforderungen genügt, verliert er nach mehrmaligem Gebrauch seine Glätte und der beschriebene Übelstand ist vorhanden. Ein einzelnes Haar wäre zwar glatt, aber seine Bewegung ist nicht sicher zu erkennen, da es unmöglich ist, einzelne Punkte in ihm zu markieren.

Da mir aber in lange fortgesetzten Untersuchungen die Vergleichung als die einzige zuverlässige Methode erschien, um über die Geschwindigkeit der Blutbewegung in den Capillaren Aufschluß zu erhalten, suchte ich mit allen Mitteln die dem Verfahren noch anhaftenden Mängel zu beseitigen, was auch durch eine kleine Abänderung gelang.

Das Okular wird nunmehr (vgl. Abb. 1) dicht unterhalb der Blende *b* bis über die Mitte mit einem 3 mm breiten Schlitz versehen (auf dem Schnitt punktiert angedeutet). Damit dieser von außen zugänglich ist, muß das Okular höher stehen, als es für den gewöhnlichen Gebrauch

des Mikroskops vorgesehen ist. Deshalb sind etwas unterhalb vom Schlitz drei Zapfen in seine Wandung eingebohrt, die auf dem oberen Rand des Mikroskoptubus t aufsitzen. Einer der Zapfen z ist auf dem Durchschnitt gerade getroffen.

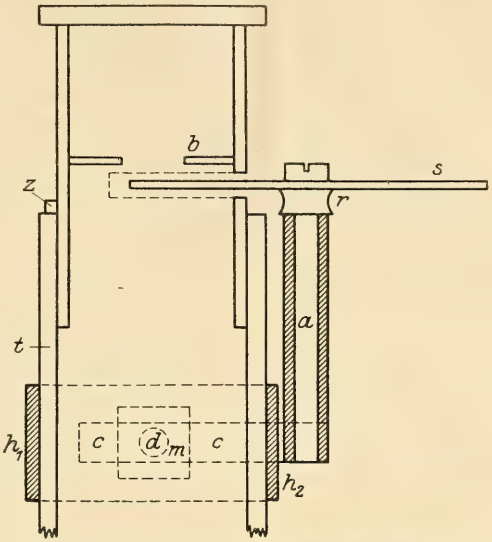


Abb. 1. Längsschnitt durch den oberen Teil des Mikroskopes.

Um die neben dem Mikroskop angebrachte Achse a dreht sich eine horizontal stehende Scheibe s aus Glas von 45 mm Durchmesser. Sie steckt so weit im Schlitz, daß das ganze Gesichtsfeld nur durch das Glas erscheint. Mit Hilfe eines Diamanten ist ein konzentrischer Kreis k (vgl. Abb. 2) von 39 mm Durchmesser in das Glas eingeritzt, so daß er überall um 3 mm vom Rand der Scheibe absteht. Die Einrichtung zum Halten der Achse a besteht in einer kurzen aufgesägten Hülse, die das Mikroskop umfaßt (auf der Skizze 1 sind die beiden Schnittflächen mit h_1 und h_2 bezeichnet. In der kleinen Muffe m läßt sich das Stäbchen c, an dem die Achse befestigt ist, verschieben und mit Hilfe der Schraube d in jeder beliebigen Stellung festklemmen. Muffe, Schraube und Stäbchen sind, weil außerhalb der Schnittebene liegend, auf der Skizze punktiert dargestellt. Durch Verschieben des Stäbchens c läßt sich die Glasscheibe so einstellen, daß der eingeritzte Kreis k gerade durch das Zentrum des Gesichtsfeldes geht. Dieser Strich erscheint bei Vergrößerung durch das obere Glas des Okularsystems als eine Reihe in das Glas eingesprengter Punkte. Wird die Scheibe gedreht, dann wandert die Punktreihe durch das Gesichtsfeld. Die Bewegung wird bewerkstelligt durch ein an der Achse angebrachtes Rädchen r, um das eine Transmission gelegt werden kann. Die Punktreihe wandert allerdings in einem leicht gekrümmten Kreisbogen durch das Gesichtsfeld; da aber nur ganz kurze Strecken in Betracht kommen, ist die Linie nahezu gerade.

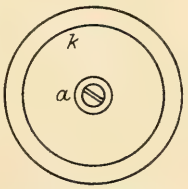


Abb. 2. Glasscheibe von oben.

Zur Ausführung der Beobachtung wird auch hier wieder der Finger so unter das Mikroskop gelegt, daß die Capillare, in der die Strömungs-

geschwindigkeit bestimmt werden soll, parallel zu der Punktlinie zu liegen kommt. Jetzt ist aber noch ein Übelstand zu beseitigen: Die Capillaren nehmen nur einen Teil des Gesichtsfeldes ein, während die Vergleichsbewegung sich über die ganze sichtbare Fläche hin vollzieht und dadurch viel mehr imponiert. Da deshalb die beiden so verschiedenartigen Bewegungen zunächst nur schwer miteinander zu vergleichen sind, mußte die Strecke, innerhalb der sich die bekannte Bewegung abspielte, verkürzt werden. Das einfachste Verfahren, um dies zu erreichen, würde darin bestehen, daß man eine spaltförmige Blende so in das Okular einsetzte, daß der Spalt senkrecht zur Richtung der Capillarschlingen steht. Aber dadurch wird die Einstellung außerordentlich erschwert. Deshalb wurde, wie Abb. 3 zeigt, aus dünnem Aluminiumblech ein Ring a ausgeschnitten, von dem zwei Zungen b_1 und b_2 abgehen, die bei c einen Zwischenraum von 1 mm zwischen sich freilassen. In dem Raume c hat in der Regel gerade eine Capillarschlinge in ihrer ganzen Länge Platz. Von dem danebenliegenden Strich, in dem sich die Vergleichsbewegung vollzieht, wird jedoch eine gleich lange Strecke ausgeschnitten. In dem Zwischenraum c ist die Capillarschlinge und die danebenliegende Punktreihe schematisch angedeutet. Andererseits ist neben den Zungen jeweils eine so große Fläche des Gesichtsfeldes erkennbar, daß die Einstellung keine Schwierigkeiten bereitet.

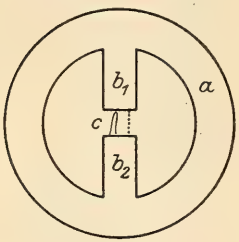


Abb. 3.

Um die Scheibe s zu drehen, wird neben dem Mikroskop ein Kymographion so aufgestellt, daß die (senkrechtstehende) Triebachse sich in gleicher Höhe mit dem Rädchen r (Abb. 1) befindet. Bei jeder Beobachtung wird die Zeit für eine Umdrehung bestimmt, woraus sich ohne Mühe die Geschwindigkeit eines Punktes in dem Kreise berechnen läßt.

Bei meinen Versuchen verwendete ich stets das Objektiv Leitz 3, wodurch ich mit meinem Okular zusammen eine 65fache Vergrößerung erhielt.

Um die wirkliche Blutgeschwindigkeit in den Capillaren zu ermitteln, wurde die Vergleichsgeschwindigkeit durch 9 dividiert, denn es ließ sich experimentell feststellen, daß das Objektiv mit der Kollektivlinse 9mal vergrößert.

Mußte sich z. B. bei einem Versuch ein Punkt des in die Scheibe eingeritzten Kreises k mit einer Sekundengeschwindigkeit von 1 mm bewegen, damit seine Geschwindigkeit gleich schnell erschien, wie diejenige des strömenden Blutes, dann bewegte sich das Blut in der Capillare um $^1/_9$ mm in der Sekunde.

Bei gesunden Menschen und gut durchbluteter Haut muß man häufig lange hinsehen, ehe man eine Bewegung erkennt. Das rührt daher, daß

sich einmal die Bewegung so schnell vollzieht, daß die einzelnen erkennbaren Teile der Blutsäule verschmelzen, andererseits die einzelnen Körperchen so dicht beisammenliegen, daß wir es scheinbar mit einer homogenen Blutsäule zu tun haben. Aber trotzdem gelingt es häufig doch noch, die Blutkörperchen auf ihrem raschen Lauf mit dem Auge zu erfassen.

In dicht daneben liegenden Schlingen erfolgt die Strömung oft viel langsamer. Untersucht man aber erst die Hand im Zustand der Abkühlung, dann kann die Strömung so langsam werden, daß die einzelnen Blutkörperchen nur noch träg hintereinander herschleichen. Es kann sogar zur vollständigen Stase kommen.

Methode zur Bestimmung des Druckes.

Um feststellen zu können, was für ein Druck in den einzelnen Gefäßen herrscht, habe ich den untersuchten Finger während der mikroskopischen Beobachtung mit langsam steigendem Druck komprimiert und mir darüber Rechenschaft gegeben, was an dem Haargefäßsystem zu sehen ist. Der schon früher zur Druckbestimmung verwendete Apparat[1]), den ich als Capillartonometer bezeichnet habe, besteht der Hauptsache nach aus einer messingenen Kapsel, deren Decke ein Glasfenster aufweist, während die untere Wand von Goldschlägerhaut gebildet wird, die jedoch nicht angespannt sein darf. Außerdem besitzt die Kapsel zur bequemen Füllung ein Zu- und ein Abflußrohr. Mit dem einen Rohr ist eine mit Glycerin gefüllte Glaskugel verbunden. Durch Heben bzw. Senken derselben läßt sich der Druck weitgehend verändern. Zum Versuch wird die mit Glycerin gefüllte Kapsel so auf den Finger gesetzt, daß ihn die Goldschlägerhaut leicht berührt und hierauf wird während der gleichzeitigen mikroskopischen Untersuchung der Druck in der Kapsel langsam erhöht. Dabei wird festgestellt, was für Gefäße bei dem jeweiligen Druck zusammengepreßt werden.

Wird der Versuch in der beschriebenen Weise ausgeführt, dann erblaßt zuerst der Grund, wie es auch Lombard[2]) beschreibt. Das geschah bei meinen Versuchen bei einem Druck von 12 bis 18 cm Wasser.

Wenn zuerst der Grund in seiner Gesamtheit heller wird, dann kann das nur darauf beruhen, daß die unter den Capillaren liegenden kleinsten Venen des subpapillären Plexus zusammengedrückt werden. Dieser Venenplexus schimmert nur verschwommen durch die darüberliegenden Hautschichten und bedingt im mikroskopischen Bilde eine diffuse Rötung.

---

[1]) A. Basler, Untersuchungen über den Druck in den kleinsten Blutgefäßen der menschlichen Haut. III. Mitt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **173**, 389 (393). 1919.

[2]) W. P. Lombard, l. c., S. 358.

Der Wert, der für den Druck in dem subpapillären Venenplexus gefunden wurde, stimmt ziemlich gut überein mit den Ergebnissen, die ich bei der Untersuchung mit einem anderen Apparat gewann, mit dem Ochrometer[1]).

Bei manchen Capillarschlingen sieht man das überraschende Bild, daß sie sich gar nicht entleeren, so sehr auch der Druck in der Kapsel erhöht wird. Diese Tatsache, auf die ich auch in meinem Vortrag auf der Naturforscherversammlung in Nauheim hingewiesen habe, kann ich mir nur so erklären, daß die Körperchen in dem engen Capillarrohr eingeklemmt werden, während der größte Teil der Blutflüssigkeit schon herausgepreßt ist. Solche Beobachtungen werden natürlich nicht verwendet.

Druck und Geschwindigkeit.

Zur Bestimmung des Druckes und der Strömungsgeschwindigkeit in ein und derselben Capillare müssen natürlich die beiden Verfahren gleichzeitig angewendet werden.

Wenn der Finger unter das Mikroskop gelegt ist, dann wird er in der beschriebenen Weise so lange verschoben, bis gerade neben die Capillarschlinge die wandernde Punktreihe zu liegen kommt. Hierauf wird der Capillartonometer aufgesetzt und unter geringem Druck gefüllt.

Ist dies geschehen, stellt man durch den Capillartonometer hindurch die Gefäßschlinge von neuem ein und bestimmt durch Vergleich mit der Punktreihe die Störungsgeschwindigkeit in ihr. Zum Schlusse wird der in eben diesem Gefäß herrschende Blutdruck in der üblichen Weise ermittelt.

Zur Vereinfachung habe ich noch eine andere Einrichtung getroffen, um die Haut und die in ihr liegenden Capillaren zusammenzudrücken. Ich kam dabei auf das älteste von v. Kries[2]) eingeführte Prinzip zurück, die Haut mit einer kleinen Glasplatte zu komprimieren.

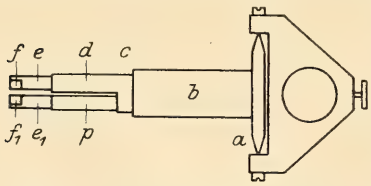


Abb. 4. Der Apparat von unten gesehen.

An einer leichtbeweglichen Achse *a* (Abb. 4) ist mit Hilfe einer Hülse aus Aluminium *b* ein Holzplättchen *c* befestigt, das an der der Achse gegenüberliegenden Seite den Vorsprung *d* besitzt. An ihm ist mittels Siegellack ein rechteckiges Glasplättchen *e* angeklebt, an dessen vorderem Ende nach unten zu eine

[1]) A. Basler, Untersuchungen über den Druck in den kleinsten Blutgefäßen. I. Mitt. Pflügers Arch. **147**, 393. 1912 und II. Mitt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **157**, 345. 1914.

[2]) N. v. Kries, Über den Druck in den Blutcapillaren der menschlichen Haut. Verhandl. d. Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch., Math.-phys. Kl. **27**, 149. 1875.

quadratische Glasplatte f mit Kanadabalsam aufgekittet ist. Abb. 5 zeigt die Einrichtung von der Seite gesehen. Genau die gleiche Anordnung ist neben dem Vorsprung d angebracht, nur mit dem Unterschied, daß die Glasplatte e_1 nicht starr mit der Holzplatte c verbunden ist, sondern unter Zwischenschaltung eines dünnen Papierstreifens p. Die quadratische Glasplatte f_1 liegt somit annähernd mit ihrem Eigengewicht auf der Unterlage, ganz unabhängig davon, ob die Holzplatte mit Gewichten beschwert ist oder nicht.

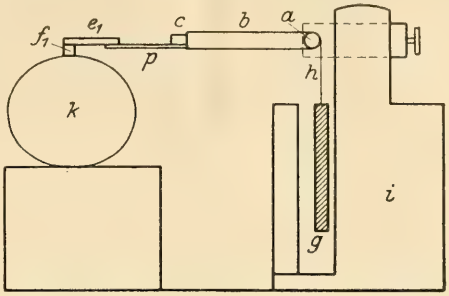


Abb. 5. Der Apparat von der Seite gesehen.

Das Gewicht, mit dem die Glasplatte f die Unterlage beschwert, läßt sich mit Hilfe der Wage bestimmen. Auf der einen Schale einer Apothekerwage wurde eine turmförmige Erhöhung a angebracht und durch Einlegen von Schrotkügelchen in die andere Schale tariert. Auf die obere Fläche der Erhöhung a wirkte die Platte f des an einem Stativ angebrachten Apparates, wodurch die Schale s sank. In die andere auf der Skizze nicht sichtbare Schale wurden nun so viele Gewichte gelegt, bis das Gleichgewicht wieder hergestellt war.

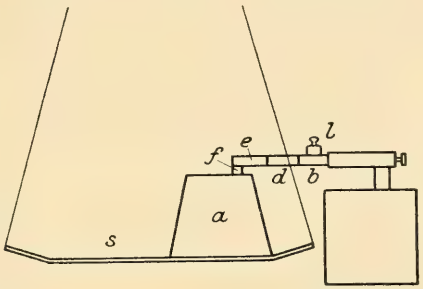


Abb. 6. Anordnung zur empirischen Bestimmung des Druckes.

Auf diese Weise ließ sich ermitteln, daß die Platte f ohne jede Beschwerung, nur durch das Eigengewicht des Apparates die Unterlage mit 300 mg belastete. Da ein solches Gewicht, wie wir später sehen werden, allein schon einem Druck von 12 cm Wasser entspricht, mußte der Apparat äquilibriert werden. Dies geschah in der Weise, daß an der hinteren Fläche der Achse a ein entsprechend beschwerter Faden herunterlief. Der Faden h und das Gewicht g sind auf Abb. 5 zu sehen.

Zum Halten des Apparates dient das kleine Stativ i. Die Fläche k stellt den Querschnitt des unter der Platte f_1 liegenden Fingers dar. Damit die Platte f einen bestimmten Druck auf die Haut ausübt, muß der Apparat beschwert werden. Die Gewichte werden stets auf die obere Fläche der Aluminiumhülse aufgesetzt. In Abb. 6 ist ein solches Gewicht dargestellt und mit l bezeichnet.

Als Beispiel gebe ich eine Zusammenstellung in Tabellenform wieder, bei der zunächst nur die beiden ersten Kolonnen beachtet werden mögen.

Auf die Hülse aufgelegtes Gewicht:	Auf die Wagschale wirkendes Gewicht:	Druck:
0,2 g	0,10 g	4,0 cm H_2O
0,5 g	0,18 g	7,2 „ „
1,0 g	0,35 g	14,0 „ „
2,0 g	0,51 g	20,4 „ „
5,0 g	1,10 g	44,0 „ „

Um aus den gefundenen Werten den Druck zu ermitteln, muß der Flächeninhalt der Glasplatte *f* in Betracht gezogen werden. Nach Bestimmung mit dem Okularmikrometer war die eine Rechteckseite 1,650 mm, die andere 1,50 mm lang, der Flächeninhalt war also 2,475 qmm = rund 2,5 qmm groß. Da der Wasserdruck *n* cm beträgt, wenn 100 qmm Fläche mit *n* Gramm belastet werden, andererseits 2,5 den 40. Teil von 100 bildet, muß der gefundene Gewichtswert, wenn man den Druck erhalten will, mit 40 multipliziert werden. Dies ist in der letzten Kolonne der Tabelle geschehen.

Ich habe mir nun der Einfachheit halber zu dem Apparat eine ganze Serie von Gewichten hergestellt und auf diesen gleich den Druckwert in Zentimeter H_2O verzeichnet. Lege ich beispielsweise auf die Hülse *b* ein Gewicht, auf dem die Zahl 16 steht, dann wird die Haut unter der Glasscheibe *f* unter einen Druck von 16 cm Wasser gesetzt.

Zur Ausführung der Versuche wird die untere Fläche der beiden Glasplättchen *f* mit Cedernöl bestrichen und hierauf der Apparat leicht über den Finger *k* (Abb. 5) geschoben, so daß die beiden Glasplatten der Haut vollständig aufliegen. Beobachtet man nun von oben her (gleichgültig ob mit oder ohne Mikroskop), dann sieht man zwei den Glasplatten entsprechende Hautflächen, deren eine bei Auflegen von Gewichten heller wird, während die andere ihre Farbe behält.

Vorzüge und Nachteile des Apparates.

Diesem Apparat haften alle schon von v. Kries hervorgehobenen Nachteile an, die in der Überwindung des Hautwiderstandes liegen. Wir können deshalb nicht damit rechnen, absolut gültige Werte zu erhalten. Aber wenn es sich darum handelt, den Druck an ein und derselben Hautstelle unter verschiedenen Bedingungen zu untersuchen, werden die Fehler ziemlich ausgeschaltet. Denn wir dürfen annehmen, daß die physikalischen Konstanten bei Versuchen, die an der gleichen Hautstelle nur wenige Minuten nacheinander ausgeführt werden, nicht allzusehr voneinander verschieden sind.

Diesen Nachteilen stehen aber große Vorzüge gegenüber. Der eine besteht in der wesentlich bequemeren Handhabung des Apparates. Der zweite Umstand, der den zuletzt beschriebenen Apparat empfehlenswerter macht, ist der, daß man bei seiner Anwendung wie beim Ochrometer die Möglichkeit besitzt, die Farbe der gedrückten Hautstelle mit derjenigen einer normalen zu vergleichen. Dadurch ist der Beobachter imstande, eine geringere Farbenänderung festzustellen, als ohne Vergleich.

Sämtliche Apparate sind von Herrn Universitätsmechaniker Bühler in Tübingen zu beziehen.

Haben die rhythmischen Spontankontraktionen der Gefäße einen nachweisbaren Einfluß auf den Blutstrom?

Von
Kurt Wachholder.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Breslau.)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Mai 1921.)

Die Ansicht, daß die Arterien an der Förderung des Blutstromes durch peristaltische Kontraktionswellen aktiv beteiligt seien, wird vielfach dadurch zu stützen gesucht, daß von zahlreichen Beobachtern an den Arterien Kontraktionserscheinungen festgestellt worden sind, sei es nach künstlicher Erhöhung des Innendruckes, sei es anscheinend spontan. So wird als Stütze für obige Hypothese die von Bayliss[1]) gemachte Entdeckung angeführt, daß die Arterien der Hinterextremität eines lebenden Hundes auf eine Steigerung des Innendruckes mit Kontraktion reagieren. Jedoch sah v. Anrep[2]) diese Gefäßkontraktionen nach Entfernung der Nebennieren ausbleiben und nahm daraufhin an, daß sie vermutlich auf eine vermehrte Adrenalinausschüttung durch Splanchnicusreizung zurückzuführen sind. Gesichert blieb aber die Fähigkeit der Arterien, auf Erhöhung des Innendruckes mit Kontraktion zu reagieren, durch weitere von Bayliss an ausgeschnittenen überlebenden Gefäßen gemachte Beobachtungen. Er berichtet, daß die Carotis eines Hundes, 3 Stunden nach dem Tode des Tieres untersucht, auf Erhöhung des Innendruckes sich so ausgesprochen kontrahierte, daß der Effekt ohne Hilfe instrumenteller Vergrößerung sichtbar war. Da aber Bayliss keinerlei zeitliche Angaben über die Dauer der Kontraktion macht, so bleibt es noch fraglich, ob obige Beobachtung als Stütze für die eingangs erwähnte Hypothese herangezogen werden darf.

Eine weitere Stütze glaubte man in den sog. rhythmischen Spontankontraktionen überlebender Arterien gefunden zu haben, wie sie erst-

[1]) Bayliss, On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. Journ. of physiol. **28**, 220. 1902.

[1]) v. Anrep, On local vascular reactions and their interpretion. Journ. of physiol. **45**, 318. 1912.

malig von Fr. Müller[1]) gesehen und seitdem von zahlreichen Beobachtern studiert worden sind. Da diese Beobachtungen fast ausschließlich nur an schmalen aufgeschnittenen Gefäßringen angestellt wurden, so bedarf es erst noch der Prüfung, ob diese Kontraktionen sich über längere Gefäßstücke wirklich im Sinne der Peristaltik fortpflanzen und nicht lokal begrenzt bleiben. Ferner verwies man auf die rhythmischen Gefäßschwankungen, wie sie zuerst von Schiff[2]) an den Arterien der Kaninchenohren beschrieben und später mehrfach an verschiedenen Gefäßen des Kaninchens und des Frosches beobachtet wurden. Falls diese Schwankungen einen fördernden Einfluß auf den Blutstrom haben, so fragt es sich, ob dieser nicht der direkten Beobachtung zugänglich wird durch mikroskopische Beobachtung des Kreislaufs im abhängigen Capillarsystem. Zur Beantwortung obiger noch offenen Fragen wurden nachstehende Untersuchungen angestellt:

Zur Untersuchung der Kontraktionen ausgeschnittener Arterien wurden benutzt die Carotiden frischgeschlachteter Pferde. Nach vorsichtigem Abpräparieren des Bindegewebes wurden an einem etwa 10 cm langen Arterienstücke alle Seitenäste sorgfältig abgebunden. Die beiden Enden des Gefäßes wurden auf zwei Glasröhren derart aufgebunden, daß das zentrale Ende mit einer Mariotteschen Druckflasche in Verbindung stand und das periphere Ende zu einem Torsionsfedermanometer führte, dessen Ausschläge aufgeschrieben wurden. Die Arterie lag in einem auf 39° gehaltenen Bad von Ringerlösung mit erhöhtem Gehalt an $NaHCO_3$, wie es Apitz[3]) neuerdings als zweckmäßig zur Auslösung spontaner Kontraktionen angegeben hat; auch die in der Arterie befindliche Ringerlösung war von der gleichen Zusammensetzung. Von einer Durchperlung der Ringerlösung mit O_2 oder Luft wurde abgesehen. Durch einen zwischen Druckflasche und Arterie befindlichen Hahn konnte das System Arterie-Manometer und Verbindungsstücke von etwa 20 cm Länge in sich geschlossen werden. Die Dehnung der anfänglich meist sehr stark kontrahierten Arterie erfolgte dadurch, daß die im Gefäß befindliche Ringerlösung einem Drucke von 60 cm Wasser ausgesetzt wurde, bis das Manometer nach Schließung des Hahnes konstant blieb, was meist nach 10 bis 15 Minuten der Fall war. Wurde der Binnendruck nunmehr plötzlich erhöht und der Hahn geschlossen, so blieb der Binnendruck nicht auf gleicher Höhe, sondern sank langsam ab als Ausdruck einer Nachdehnung der Arterienwand. Die absinkende Linie wurde im Beginn der einzelnen Versuche

---

[1]) Fr. Müller, Ein Beitrag zur Kenntnis der Gefäßmuskulatur. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Supplement 1906, S. 411.

[2]) Schiff, Arch. f. physiol. Heilk. **13**, 523. 1854.

[3]) Apitz, Über rhythmische Kontraktionen an überlebenden Arten. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **85**, 270. 1920.

nie durch aktive Gefäßkontraktionen unterbrochen. Erst längere Zeit, meist über eine Stunde, nachdem die Arterie in dem warmen Ringerbade unter konstantem Innendrucke gelegen hatte, erfolgten auf eine künstliche Druckerhöhung reaktive Gefäßkontraktionen, wovon Abb. 1 ein Beispiel gibt.

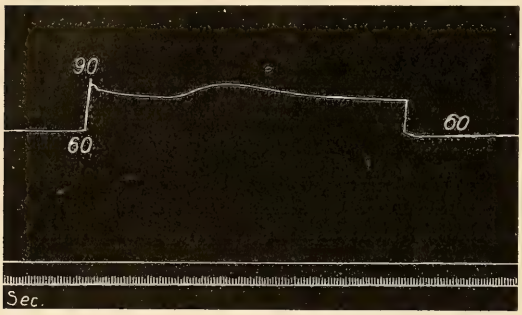


Abb. 1. Kontraktionen nach Erhöhung des Innendruckes von 60 auf 90 cm Wasser.

Nach einer plötzlichen Erhöhung des Innendruckes von 60 auf 90 cm sinkt hier das Manometer infolge der elastischen Nachdehnung des Gefäßes und erst etwa 25 Sekunden nach der Druckerhöhung steigt es wieder und verzeichnet eine Kontraktion, deren Dauer mehr als eine Minute beträgt. Spontankontraktionen traten bei diesem Präparate nur vereinzelt auf, trotz einer Versuchsdauer von 5 Stunden, während fast auf jede künstliche Druckerhöhung eine reaktive Kontraktion erfolgte, deren Latenzzeit und Dauer von gleicher Größenordnung war wie die abgebildete. Abb. 2, einem anderen Präparate ent-

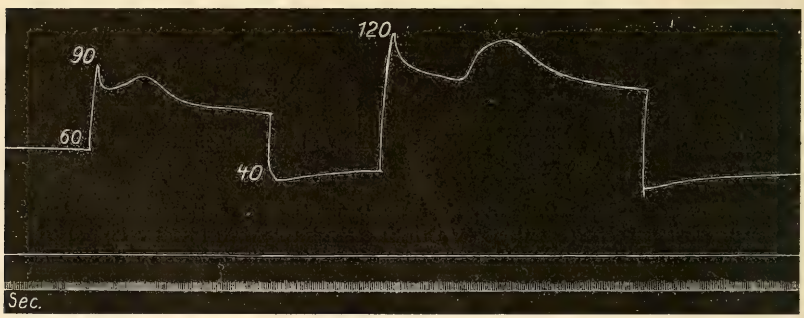


Abb. 2. Kontraktionen nach Erhöhung des Innendruckes.

nommen, zeigt zwei weitere durch Druckerhöhung ausgelöste Kontraktionen, auch hier wieder erst nach der beträchtlichen Latenzzeit von 8 bzw. 30 Sekunden. Die Latenzzeit von 8 Sekunden war die kürzeste, welche zur Beobachtung kam, meist war sie beträchtlich länger und betrug durchschnittlich 10 bis 20 Sekunden. Die Dauer der Kontraktionen schwankte zwischen 20 Sekunden und mehr als 1 Minute. Zwischen

der Größe des einwirkenden Druckunterschiedes und zwischen der Latenzzeit, Größe und Dauer der erfolgenden Kontraktionen bestanden keinerlei sichere quantitative Beziehungen. Von dem Bauchteile der Aorta eines Pferdes waren in mehreren Fällen qualitativ und quantitativ die gleichen Kontraktionen auf Druckerhöhung wie die oben von der Carotis besprochenen auszulösen, aber niemals spontane Kontraktionen. Vom Brustteil der Aorta erhielt ich in keinem Versuche eine der beiden Kontraktionsarten, auch trat nach Adrenalin nur eine relativ geringe Erhöhung des Tonus ein. Dieser Befund bestätigt die Angaben von Weiss[1]) sowie Siccardi und Loredan[2]), welche von Pferde- bzw. Rinderaorten keine rhythmischen Spontankontraktionen erhalten konnten. Als Resultat obiger Versuche können wir sagen, daß die überlebenden Arterien befähigt sind, auf plötzliche Erhöhung des Innendruckes mit Kontraktionen zu reagieren. Der Berechtigung, die erhaltenen Resultate auf das Gefäßsystem im lebenden Tiere zu übertragen, steht aber die Tatsache entgegen, daß Hess[3]) an der in ihrer natürlichen Lage belassenen Carotis des lebenden Kaninchens keinerlei Reaktion des Gefäßes auf künstlich erzeugten Anstieg oder Abfall des Binnendruckes feststellen konnte. Möglicherweise ist allerdings das negative Resultat bedingt durch eine während der Präparation kaum zu vermeidende Abkühlung des Gefäßes, da Stepanow[4]) die Spontankontraktionen an der intakten Froschschwimmhaut nach Abkühlung verschwinden sah. Aber selbst wenn wir trotz des negativen Ausfalles der Hessschen Versuche annehmen würden, daß die obigen Kontraktionen in gleicher Form auch im lebenden Organismus, durch die pulsatorischen Druckerhöhungen ausgelöst, vorkommen, so müssen wir ihnen doch wegen ihrer viel zu langen Latenzzeit und Kontraktionsdauer jede stromfördernde Wirkung absprechen; denn, wie Hess loc. cit. eingehend theoretisch dargelegt hat, dürfen wir nur einer innerhalb des Zeitraums zweier Pulse erfolgenden und sich wieder lösenden schnellen Gefäßkontraktion diese Wirkung zusprechen.

Wenden wir uns nunmehr den sog. rhythmischen Spontankontraktionen zu, so wurden diese bisher fast stets an aufgeschnittenen Arterienringen untersucht, nur Full[5]) wies sie auch an längeren

---

[1]) Weiss, Über Spontankontraktionen überlebender Arten. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **181**, 213. 1920.

[2]) Siccardi und Loredan, Sulla contraz. d. fibre lisaei d. vasi etc. Zeitschr. f. allg. Physiol. **15**, 84. 1913.

[3]) W. R. Hess, Die Arterienmuskulatur als peripheres Herz? Pflügers Arch. **163**, 555. 1916.

[4]) Stepanow, Über die spontanen Kontraktionen der Arterien. Skand. Arch. f. Physiol. **38**, 1. 1919.

[5]) H. Full, Versuche über die automatischen Bewegungen der Arterien. Zeitschr. f. Biol. **61**, 287. 1913.

Arterienstücken nach, indem er die durch sie verursachten Schwankungen des Binnendruckes mit Hilfe eines Manometers verzeichnete. Ich kann zunächst seine Beobachtung, daß im allgemeinen mehrere Stunden verstreichen, ehe die ersten Spontankontraktionen auftreten, bestätigen. Nach dieser Zeitdauer sieht man, wie plötzlich an irgendeiner Stelle der durch den künstlichen Innendruck gedehnten Arterie eine ringförmige Kontraktion auftritt, welche langsam zunehmend, meist zu einem tiefeinschneidenden Schnürring wird, der wegen seiner beträchtlichen, oft mehr als 1 Minute währenden Dauer leicht zu beobachten ist. Je nach der Breite und Tiefe des Schnürringes zeigt das Manometer eine mehr oder minder große Drucksteigerung an, welche ganz ansehnliche Werte annehmen kann. So erhöhte sich in einem Falle der lange Zeit auf einer Höhe von 50 cm konstant gebliebene Innendruck durch die erste auftretende Spontankontraktion auf 166 cm Wasser, um wieder auf 78 cm abzusinken und dann längere Zeit zwischen 80 und 150 cm zu schwanken. Die Dauer jeder dieser Schwankungen betrug etwa 120 Sekunden, wovon 50 Sekunden auf den ansteigenden und 70 cm auf den absteigenden Teil der Kurve entfielen. Im allgemeinen waren jedoch die Druckschwankungen wesentlich geringer und betrugen meist nur 20 bis 30 cm Wasserdruck, womit auch eine kürzere Dauer der Kontraktion verknüpft war, die aber nicht unter 30 Sekunden sank. Frequenz, Dauer, Größe und Form der Schwankungen variierten in der mannigfachsten Weise, im allgemeinen bestand eine weitgehende Proportionalität zwischen der Größe und der Dauer der einzelnen Kontraktionen. Während die kleinen Schwankungen meist ohne Pause aufeinander folgten, so daß ihre Frequenz bestimmt war durch die Dauer der einzelnen Kontraktionen — da diese mindestens 30 Sekunden ausmachte, betrug die schnellste Frequenz etwa 2 in der Minute —, war dagegen zwischen Schwankungen von einigem Ausmaße fast stets eine Pause eingeschaltet, in welcher das Manometer auf gleicher Höhe blieb, so daß hier die rhythmischen Druckschwankungen sich in Abständen von 1 bis 10 Minuten wiederholten.

Als Bedingung für einen stromfördernden Einfluß der rhythmischen Spontankontraktionen wurde eingangs gefordert, daß der Kontraktionsring nicht lokal beschränkt bleibt, sondern im Sinne einer peristaltischen Welle vom zentralen zum peripheren Ende des beobachteten Arteriendruckes wandert. Schon die bloße Inspektion ergab einwandsfrei, daß dies nicht der Fall ist. Es trat zwar nicht selten eine Verbreiterung des Kontraktionsringes und eine Doppelgipfligkeit der zugehörigen Druckkurve auf als Zeichen des Übergreifens der Kontraktion auf die Umgebung, bevor die Erregung der erst kontrahierten Stelle ganz abgeklungen war, aber nie kam es zu einem ausgesprochenen Wandern des Schnürrings, sei es in der Richtung des natürlichen

Blutstromes oder umgekehrt. Um auch einen objektiven graphischen Beleg zu erhalten, wurden auf das zentrale und periphere Ende des Arterienstückes die Pelotten je eines Sphygmographen für die bloßgelegte Arterie, welcher hier als Angiometer verwandt wurde, derart aufgesetzt, daß die aus Condomgummi bestehenden Membranen der Aufnahmetrommeln beim Ausgangsdrucke von 60 cm Wasser um ein Geringes durch die Pelotten nach innen eingedrückt und damit leicht gespannt waren. Die Registrierung erfolgt durch zwei empfindliche Pistonrekorder. Da der Schnürring meist an wechselnden Stellen zwischen den beiden Pelotten auftrat, so war, wie in Abb. 3 bei der ersten Spontankontraktion, das gewöhnliche Kurvenbild eine gleichzeitige Aufwärtsbewegung beider Hebel, weil die Pelotten der Dehnung der Arterie durch den vermehrten Binnendruck folgend, etwas gehoben wurden. Hätte sich nun der Schnürring peristaltisch über die Arterie fortbewegt, so hätte der peripher gelegene Hebel sich senken müssen, sobald der Kontraktionsring unter der peripher gelegenen Pelotte angelangt war. Dieses Absinken des dem peripheren Ende entsprechenden Pistonrekorders nach anfänglicher Aufwärtsbewegung trat aber niemals ein. Die zweite Spontankontraktion der Abb. 3 fand zufällig unter der zentral gelegenen Pelotte statt, darum ein Absinken des entsprechenden Hebels. Nachfolgend ist keine Aufwärtsbewegung zu sehen; diese hätte eintreten müssen, wenn der Schnürring weitergewandert und die Pelotte durch den erhöhten Druck der gewanderten Kontraktion belastet worden wäre. Am peripheren Hebel auch diesmal kein nachträgliches Absinken unter die Ausgangsstellung, weil der Kontraktionsring die peripher gelegene Pelotte nicht erreichte und entlastete.

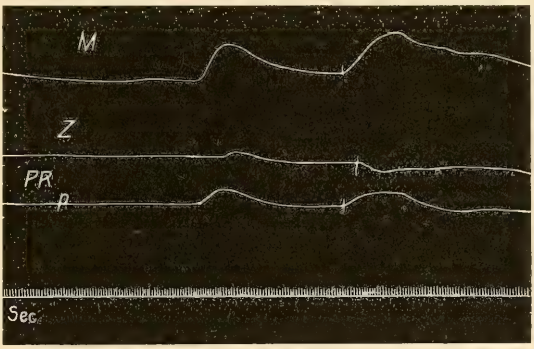


Abb. 3. Spontane Kontraktionen. Von oben nach unten Kurve des Manometers (*M*), des zentral (*Z*) und des peripher (*p*) gelegenen Pistonrekorders (*PR*).

Die rhythmischen Spontankontraktionen überlebender Arterien sind somit rein örtlich begrenzte, nicht im Sinne der Peristaltik fortschreitende Querschnittsschwankungen von so langsamer Frequenz und besonders so langer Kontraktionsdauer, daß wir ihnen ebenso wie den reaktiven Kontraktionen nach Erhöhung des Binnendruckes einen stromfördernden Einfluß absprechen müssen.

Auch von den rhythmischen Schwankungen der Arterien im lebenden Tier ist von verschiedenen Beobachtern die gleiche Unregelmäßigkeit im Auftreten und das Fehlen der peristaltischen Fortpflanzung betont worden. Einer der älteren Beobachter, Riegel[1]), gibt zudem schon an, daß es an der Froschschwimmhaut „bei sehr intensiven und weitgehenden rhythmischen Kontraktionen zu deutlicher Stromverlangsamung und geringerer Gefäßfülle im Capillarsystem komme".

In meinen eigenen mikroskopischen Beobachtungen an der Froschschwimmhaut konnte ich bei der Mehrzahl der untersuchten Tiere das Auftreten rhythmischer Schwankungen in der Weite der Arteriolen ohne nachweisbare Ursache bestätigen, aber niemals ein Fortschreiten des Kontraktionsringes im Sinne des Blutstromes beobachten. Besonders stark und deutlich traten diese Schwankungen auf, wenn die Gefäße durch eine auf die Schwimmhaut aufgeträufelte Adrenalin- oder Bariumchloridlösung zur Kontraktion gebracht worden waren. Löste sich nach einiger Zeit die erste anhaltende, sehr starke Verengerung der Gefäße, so wurde die nachfolgende Erweiterung in ziemlich regelmäßigen Abständen von etwa 1 Minute durch starke, ungefähr 10 Sekunden anhaltende Verengerungen unterbrochen, in denen die Arterie oft nahezu ganz undurchlässig wurde, so daß der abhängige Capillarkreislauf sekundenlang stockte. Hier hatten also fraglos die rhythmischen Kontraktionen aufs deutlichste statt der fraglichen stromfördernden eine den Kreislauf intensiv hemmende Wirkung zur Folge.

Die Auslösung rhythmischer Kontraktionen durch Adrenalin und $BaCl_2$ ist wohl der tonuserhöhenden Wirkung dieser beiden Stoffe zuzuschreiben: ebenso konnte auch an überlebenden Gefäßen ein fehlender Kontraktionsrhythmus in der Mehrzahl der Fälle hervorgerufen werden durch Adrenalinzusatz oder eine tonuserhöhende Vermehrung des Innendruckes. In einer kürzlich erschienenen eingehenden Arbeit betont Rothlin[2]), daß am überlebenden Gefäßstreifenpräparat jeder den Tonus erhöhende chemische Reiz — wozu er auch den Sauerstof rechnet — die rhythmischen Tonusschwankungen auslöst oder fördert, während diese von allen den Tonus herabsetzenden Substanzen gehemmt werden. Das Blutgefäßsystem verhält sich demnach wie die anderen von glatter Muskulatur umkleideten Hohlorgane, für welche von den verschiedensten Autoren, so u. a. von Cannon[3])[4]) und P. Tren-

[1]) Riegel, Über die sog. rhythm. Gefäßkontraktionen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **4**, 350. 1871.

[2]) Rothlin, Experimentelle Studien über die Eigenschaften überlebender Gefäße usw. Biochem. Zeitschr. **111**, 219. 1920.

[3]) Cannon, The relation of tonus to antiperistalsis in the colon. Americ. journ. of physiol. **29**, 238. 1911—1912.

[4]) Cannon, The nature of gastric peristalsis. Ebenda S. 250.

delenburg[1]) für den Darm, von Strenli[2]) und Abelin[3]) für die Blase, von Boulet[4]) für den überlebenden menschlichen Ureter nachgewiesen worden ist, daß deren rhythmische Kontraktionen an eine gewisse mittlere Tonushöhe ihrer Muskulatur gebunden sind. Da v. Brücke[5]) dies auch für den glatten M. retractor penis fand, so scheint die Fähigkeit, auf einen dauernden gleichmäßigen Kontraktionszustand (Tonus) in regelmäßigen Abständen, anscheinend spontan, stärkere Kontraktionen gewissermaßen aufzupfropfen, in den allgemeinen Eigenschaften der glatten Muskulatur begründet zu sein. Ob und welche Bedeutung diese rhythmischen Schwankungen im besonderen für den Blutkreislauf haben, können wir nicht sagen, nachdem wir ihnen jegliche Bedeutung für eine Förderung des Blutstromes aberkennen müssen.

Zusammenfassung.

1. Überlebende Arterien reagieren auf plötzliche Erhöhung des Innendruckes mit langsamen Kontraktionen, deren Latenzzeit mindestens 8 Sekunden und deren Dauer mindestens 20 Sekunden beträgt.

2. An längeren Gefäßstücken beobachtete rhythmische Spontankontraktionen überlebender Arterien haben eine Kontraktionsdauer von mindestens 30 Sekunden. Der sich bildende Kontraktionsring bleibt örtlich beschränkt und wandert nicht über das Gefäß im Sinne einer peristaltischen Welle.

3. Bei Beobachtung der intakten Froschschwimmhaut zeigen die Arterien ähnliche rhythmische Kontraktionen, auf deren Höhe der abhängige Capillarkreislauf bis zum Stocken gehemmt sein kann.

4. Wegen ihrer viel zu langen Latenzzeit und Kontraktionsdauer, bzw. wegen des Fehlens einer peristaltischen Fortpflanzung haben obige Kontraktionen keinen fördernden Einfluß auf den Blutstrom; sie können vielmehr hemmend auf den abhängigen Capillarkreislauf wirken.

---

[1]) P. Trendelenburg, Physiologische und pharmakologische Versuche a. d. Dünndarmperistaltik. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **81**, 55. 1917.

[2]) Streuli, Die Wechselwirkung von innerer Sekretion usw. Zeitschr. f. Biol. **66**, 167. 1916.

[3]) Abelin, Die physiol. Tätigkeit der Harnblase usw. Zeitschr. f. Biol. **69**, 373. 1919.

[4]) Boulet, Apropos de la survie de l'uretère humain. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**, 790. 1920.

[5]) v. Brücke und Oinuma, Beiträge zur Physiologie d. auton. innerv. Muskulatur IV. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **136**, 502. 1910.

Die lokale galvanische Reaktion der Haut.

(Über die Beziehung zwischen lokaler Reizung und elektrischer Leitfähigkeit.)

Von

U. Ebbecke.

(Aus dem physiologischen und dem physikalischen Institut in Göttingen.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 10. Mai 1921.)

Inhalt:

Einleitung und Fragestellung (S. 230).
Wirkung mechanischer Reize (Vorversuch) (S. 232).
Untersuchung mit hochfrequentem Wechselstrom (S. 233).
a) Methode (S. 233).
b) Ergebnisse (S. 235).
Untersuchungen mit Gleichstrom (S. 239).
Sitz der Widerstandsschwankungen (S. 240).
Eigenschaften der L. G. R. (S. 243).
Thermische Reizwirkung (S. 246).
Chemische Reizwirkung (S. 247).
Wirkung der Narkotica (S. 247).
Wirkung elektrischer Reize (S. 249).
Physiologische Deutung. Zellerregung (S. 250).
I. Gleichartigkeit und Summation mechanischer und elektrischer Reize (S. 252).
II. Zeitlicher Verlauf der Zellerregung (S. 253).
III. Überleben der Hautzellen (S. 256).
Beziehung zwischen Widerstandsänderungen und Hautströmen (S. 259).
Physiologisches Übersichtsbild (S. 262).
Physikalisches Übersichtsbild (S. 264).
Klinische Anwendungen und Ausblicke (S. 266).
Zusammenfassung (S. 267).

Einleitung und Fragestellung.

Die Untersuchungen über die lokale vasomotorische Reaktion[1]), über die Änderungen der Gefäßweite, die bei Reizung der Haut oder der inneren Organe zu beobachten sind, hatten zu zwei Hauptfolgerungen geführt. Sie hatten gezeigt, daß es die Capillaren sind, von deren Zustand die Färbung und Durchblutung des gereizten Bezirks wesentlich ab-

[1]) U. Ebbecke, Die lokale vasomotorische Reaktion der Haut und der inneren Organe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 1—81. 1917.

hängt, und daß die aktive Beteiligung der Capillaren bei der Reizhyperämie, funktionellen Hyperämie, aber auch bei den entzündlichen und infektiösen Prozessen eine bedeutende Rolle spielt. Die zweite Folgerung war, daß die durch mechanische und anderweite Reizung hervorgerufene Capillarerweiterung erst die sekundäre Folge sei, die ihrerseits durch Gewebsvorgänge, Änderungen des Gewebsstoffwechsels oder der Zellfunktion mittels chemischer Regulierung durch Stoffwechselprodukte bedingt werde. Diese Anschauung hatte zu dem Begriff einer, sich durch die große Langsamkeit ihres Verlaufs auszeichnenden, protoplasmatischen „Zellerregung" geführt, die sich in ihrer Undifferenziertheit zu dem Erregungstypus glatter Muskeln etwa verhalte wie die Erregung dieser zu der Erregung der quergestreiften Muskeln und der Nervenfasern; an den Begriff der Zellerregung hatte sich der Begriff der „Dauererregung" angeschlossen. Während die erste Folgerung seither durch die wichtigen Arbeiten von Dale[1]) und von Krogh[2]) voll bestätigt und weiter ergänzt ist, blieb die zweite Folgerung, die dem Physiologen ferner liegt als dem Kliniker, teils unbeachtet, teils wurde sie abgelehnt oder als unbewiesene Hypothese bezeichnet. Es war mir daher wichtig, einen neuen Beleg für die Anschauung zu finden, um so mehr, als die Frage der Gewebsreizung oder Zellerregung einerseits mit allerlei Problemen der Pathologie in Beziehung zu stehen schien, anderseits in die Erklärung psychophysischer Vorgänge hineinspielte; denn von ganz anderer Seite her hatte die Untersuchung der corticalen Erregungen[3]) mich auf das häufige Vorkommen von Dauererregung hingewiesen, für welche die an den verhältnismäßig einfachen wenig differenzierten Epithelzellen auftretende Reaktionsform als Muster gelten konnte.

Als eine Möglichkeit zur Prüfung bot sich der Gedanke, nach elektrischen Erscheinungen am gereizten Gewebe zu suchen und sie an Stelle der vasomotorischen Erscheinungen als Symptom für Gewebsvorgänge zu benutzen. Doch mußte der 1914 gefaßte Plan infolge der Zeitverhältnisse aufgeschoben und konnte erst jetzt wieder aufgenommen werden, zumal in den letzten Jahren durch die Untersuchungen Gildemeisters und seiner Schüler die physikalische Seite der hautelektrischen Erscheinungen manche wichtigen Aufklärungen erfahren hatte. Ich wandte mich daher an Professor Gildemeister mit der Bitte, ob ich an dem ihm zur Verfügung stehenden Instrumentarium meine Fragestellung prüfen dürfe, und durch sein liebenswürdiges Entgegen-

---

[1]) Dale and Richards, The vasodilator action of histamine and of some other substances, Journ. of physiol. **52**, 100. 1918.

[2]) A. Krogh, The supply of oxygen to the tissues and the regulation of the capillary circulation, ebd. S. 457.

[3]) U. Ebbecke, Die corticalen Erregungen. Leipzig 1919, Kap. 7. Dauererregung von Körperzellen und Nervenzellen.

kommen und technische Beratung, wofür ich ihm auch an dieser Stelle herzlich danken möchte, gelang es, mittels der für die Prüfung des „psychogalvanischen Reflexphänomens" üblichen Versuchsanordnung (Methode der Wheatstoneschen Brücke) — derselben, die beispielsweise Kohlrausch und Schilf[1]) benutzten, um die Wirkung von Sinnesreizen auf den Frosch zu demonstrieren, — ohne große Schwierigkeit, einen deutlichen Befund zu erheben.

Wirkung mechanischer Reizung (Vorversuch).

Zwei unpolarisierbare Gelatine-Elektroden wurden auf den Unterarm aufgesetzt. Die Handinnenfläche vermied ich wegen der hier störenden, psychisch bedingten Widerstandsschwankungen und wegen ihrer, von der vasomotorischen Reaktion her bekannten, geringen Empfindlichkeit; an der Haut des Unterarms dagegen mit ihrer guten vasomotorischen Erregbarkeit konnten die psychogalvanischen Schwankungen vernachlässigt werden, da sie gewöhnlich so gering sind, daß nur eine empfindlichere Versuchsanordnung sie nachweist. Durch die Elektroden und die zwischengeschaltete Armstrecke wurde der Strom einer Akkumulatorzelle geleitet und durch Verschiebung des Schiebers auf dem Meßdraht und möglichste Ausgleichung des durch einen Kurbelrheostaten gebildeten Vergleichswiderstandes die Nullstellung des Spiegelgalvanometers im Brückenzweig erreicht. Als Reiz wählte ich statt eines chemischen, der schwer berechenbare kataphoretische oder Ionenwirkungen haben konnte, den einfachen mechanischen Reiz des Reibens (mit der Hand, einem Tuch oder einer Bürste). Dabei wurde der geringe Übelstand, daß die Elektroden während des Versuchs nicht unverändert liegen bleiben konnten, in den Kauf genommen, da sich zeigte, daß wiederholtes Absetzen und Aufsetzen der Elektroden zu keinen oder unerheblichen Verschiebungen des Lichtzeigers führten, sofern nur auf gutes gleichmäßiges Anliegen der Elektroden an den Hautstellen geachtet war. Das Ergebnis war, daß Reiben der Haut an einer Elektrodenstelle und noch mehr an beiden Elektrodenstellen den Hautwiderstand sofort stark herabsetzte.

Um den Einwand auszuschließen, daß die durch die Reibung erzeugte Rötung und vermehrte Durchblutung der Haut die Herabsetzung des Widerstandes herbeiführte, wurde nach einem Vorversuch der Versuch sogleich an dem durch elastische Schnürbinde abgebundenen Unterarm mit positivem Erfolg wiederholt.

Diesen ersten Befund galt es nun, in seinen Einzelheiten zu analysieren und zu verfolgen.

[1]) Kohlrausch und Schilf, Berichte über die gesamte Physiol., **3**, 591.

Untersuchung mit hochfrequentem Wechselstrom.

Die Frage, auf deren Beantwortung es zunächst ankam, war physikalischer Natur. Erklärte sich, bei dem bekannt großen Einfluß des Feuchtigkeitsgehalts der Haut auf ihren elektrischen Widerstand, die bessere Leitfähigkeit vielleicht als eine größere Durchfeuchtung, etwa durch ein Hindurchdrücken von Außenflüssigkeit oder Gewebsflüssigkeit in die Oberhaut hinein, oder durch ein Zusammendrücken von vorher isolierten Flüssigkeitsfäden in der Haut? Dann verdiente die Erscheinung keine weitere Beachtung. Oder gehörte sie in eine Gruppe mit dem psychogalvanischen und neurogalvanischen Phänomen, das die neuen Untersuchungen von Aebly[1]), Gildemeister[2]) und Schwartz[3]) auf Änderungen der Polarisierbarkeit und Membranpermeabilität zurückgeführt hatten? Um das zu entscheiden, war es nötig, den „scheinbaren" Widerstand für Gleichstrom mit dem „wahren" Ohmschen Widerstand für den die Polarisation ausschaltenden Wechselstrom hoher Frequenz zu vergleichen.

Da dies eine Frage war, für die mir sowohl die Apparate wie die physikalische Technik fehlten, wäre mir die weitere Bearbeitung nicht möglich gewesen ohne die mir von Prof. Pohl gütigst erteilte Erlaubnis, diese Untersuchung im Göttinger physikalischen Institut ausführen zu dürfen. Dadurch, daß er und seine Assistenten mich mit Rat und Tat unterstützten[4]), wurde die Lehrzeit, die ich durchzumachen hatte, wesentlich abgekürzt, so daß innerhalb von 2 Monaten die erste Frage beantwortet werden konnte.

Methode der Widerstandsmessung mit Wechselstrom.

Zur Erzeugung eines Wechselstroms von genügend hoher Frequenz diente der Schwingungskreis einer Glühkathodenröhre (Elektronenröhre). Zur Messung des Widerstandes wurde die Substitutionsmethode gewählt. Hierin lag eine Abweichung von der Anordnung Gildemeisters[5]), der das Galvanometer oder das

[1]) I. Aebly, Zur Analyse der physikal. Bedingungen des psychogalvanischen Reflexes. Med. Diss. (unter Zangger), Zürich 1910.

[2]) M. Gildemeister, Über die physikalisch-chemischen und physiologischen Vorgänge im menschlichen Körper, auf denen der psychogalvanische Reflex beruht. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 43. Derselbe, Der sog. psychogalvanische Reflex und seine physikalisch-chemische Deutung, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **162**, 489. 1915.

[3]) A. Schwartz, Über die Abhängigkeit der elektrischen Eigenschaften der Froschhaut von der Beschaffenheit der daran angrenzenden Medien und vom Nervensystem. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **162**, 547. 1915.

[4]) Den Herren Prof. Pohl, Prof. Reich, Dr. Küstner und Dr. Gudden gestatte ich mir, für die mir erwiesene Freundlichkeit an dieser Stelle besten Dank zu sagen. Von meinen Versuchspersonen danke ich namentlich Herrn cand. med. G. Osterwald und Herrn cand. med. W. Mittendorf für ihre geduldige und interessierte Assistenz.

[5]) M. Gildemeister, Über die im tierischen Körper bei elektrischer Durchströmung entstehenden Gegenkräfte. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., 1913, **149**, S. 298. Derselbe, Über elektrischen Widerstand, Kapazität und Polarisation der Haut, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **176**, 84. 1919.

Telephon als Nullinstrument in die Wheatstonesche Brücke gelegt und durch Einschaltung eines Kondensators mit variierbarer Kapazität oder einer Spule mit passend variierter Selbstinduktion für ein scharfes Tonminimum gesorgt hatte. So wichtig jene Methode für die Entscheidung von Kapazität und Polarisation der Haut gewesen war, so schien doch ein Wechsel der Methode vorteilhaft. Zur Umwandlung der frequenten Schwingungen in eine Form, auf die ein empfindliches Galvanometer ansprechen konnte, diente anfänglich der auch in der drahtlosen Telegraphie benutzte Detektor, bei dem eine feine Graphitspitze gegen ein Bleiglanzplättchen drückt. Da aber die Einschaltung des Detektors in den Wechselstromkreis zugleich auch den durch den Körper geschickten Strom in einen „zerhackten" Gleichstrom mit hochfrequenten Unterbrechungen verwandelte, ließ sich so nur ein durch Transformation von einer zweiten induzierten Spule abgezweigter Nebenstrom messen, was eine Komplikation der Versuchsbedingungen war. Hier half Prof. Reich vom Institut für angewandte Elektrizität, indem er zur unmittelbaren Messung des Wechselstroms ein Duddellsches Galvanometer empfahl und entlieh, wie es sich zur Messung der Energie elektrischer Wellen bewährt hatte. Dessen Prinzip ist, daß der Wechselstrom durch einen Hitzdraht geschickt wird, der einer Thermolötstelle dicht benachbart ist und so bei seiner Erwärmung durch Strahlung einen Thermostrom erzeugt. Die Stärke des Thermostroms wird durch Drehung des Galvanometerspiegels angezeigt. Die Registrierung geschah durch Ablesung der von einer Nernstlampe projizierten und vom Spiegel reflektierten Lichtlinie auf einer Skala. Die anfangs verwendeten Schwingungen hatten eine Frequenz von 900,000 in der Sekunde, doch wurde dabei wegen der starken schwer zu beseitigenden Selbstinduktion das Meßinstrument von elektrischen Wellen, die durch die Luft vermittelt und nicht durch den Körperwiderstand geleitet waren, in störender Weise beeinflußt. So wurde die Glühkathodenröhre durch eine andere ersetzt und Schwingungen von etwa zehnfach niedrigerer Frequenz benutzt. Einegenauere Bestimmung der Schwingungsfrequenz wurde leider unterlassen, da aus räumlichen Gründen die Versuchsanordnung vorzeitig abgebrochen werden mußte. In

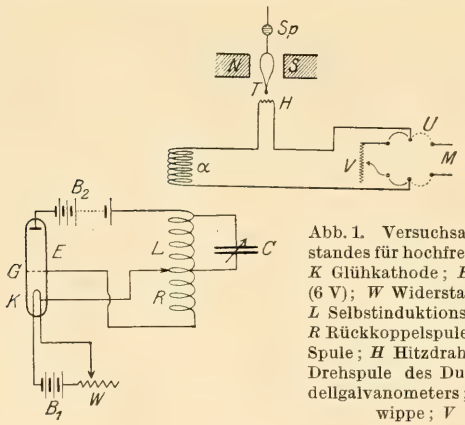


Abb. 1. Versuchsanordnung zur Messung des Körperwiderstandes für hochfrequenten Wechselstrom. *E* Elektronenröhre; *K* Glühkathode; B_1 Batterie zum Heizen der Glühkathode (6 V); *W* Widerstand; *G* Elektronengitter; B_2 Batterie (80 V); *L* Selbstinduktionsspule; *C* Drehkondensator (bis 4 000 cm); *R* Rückkoppelspule in Spannungsteilerschaltung; *α* sekundäre Spule; *H* Hitzdraht des Duddellgalvanometers; *T* Thermo-Drehspule des Duddellgalvanometers; *Sp* Spiegel des Duddellgalvanometers; *N*, *S* Nord- und Südpol; *U* Umschaltwippe; *V* Vergleichswiderstand; *M* Mensch.

der nun erhaltenen Anordnung war ein primärer Stromkreis vorhanden, in welchem sich die mit 4 Volt geheizte Glühkathodenröhre, eine Akkumulatorbatterie von 80 Volt, ein Kondensator von variierbarer Kapazität und eine große Drahtspule befanden, und ein sekundärer Stromkreis, der in einer in der ersten Spule steckenden Spule induziert war, und von dort zu dem Duddellgalvanometer, zu einer Wippe und weiter, je nach der Wippenstellung, bald durch den menschlichen Körper, bald durch einen Vergleichswiderstand (Stöpselrheostaten) floß. Durch Vermehrung der Senderenergie (Umkoppelung, Austausch

der Spulen gegen große mit zahlreichen dünnen Windungen, stärkeres Anheizen der Glühkathode) und durch passende Ausgleichung von innerem Galvanometerwiderstand (Auswechseln des aus einem platinierten Quarzfädchen bestehenden Hitzdrahts) und Widerstand des äußeren Stromkreises wurde die Empfindlichkeit der Versuchsanordnung soweit erhöht, daß schließlich Widerstandsunterschiede des Vergleichsrheostaten von 5 Ohm, in einigen Fällen sogar von 2 Ohm zu erkennen waren. Das ist gegenüber der Gildemeisterschen Anordnung, bei der 50 Ohm einen erkennbaren Ausschlag machten[1]), ein technischer Fortschritt. Die weiteren Einzelheiten ergibt die beigefügte schematische Zeichnung.

Als Ergebnis der Untersuchungen mit hochfrequentem Wechselstrom zeigte sich der außerordentlich kleine Widerstand des menschlichen Körpers im Vergleich zum Gleichstromwiderstand und das Unverändertbleiben des Wechselstromwiderstandes bei Hautreizung.

Leitungswiderstand des menschlichen Körpers gegen hochfrequenten Wechselstrom.

Bei Ableitung mit runden Elektroden, die mit einer Kreisfläche von 4 cm Durchmesser durch beschwerte Hebelarme mit gleichbleibender Belastung auf die Haut gedrückt wurden, betrugen die Werte für den Wechselstromwiderstand einige hundert Ohm, für den Gleichstromwiderstand einige zehntausende bis hunderttausende Ohm. Während die Zahlen für Gleichstromwiderstand später zu erörtern sind, seien hier für den Wechselstromwiderstand die Ohmzahlen von 3 Versuchspersonen angeführt. In der Tabelle bedeutet A: beide Elektroden liegen auf einem Unterarm, B: eine Elektrode auf rechtem, eine auf linkem Unterarm, C: eine Elektrode auf rechter, eine auf linker Handinnenfläche.

	G. O.	U. E.	W. M.
A	160	150	240
B	420	400	550
C	780	710	1170

Ableitung von beiden Handrücken gab gleiche oder noch etwas höhere Werte wie von den Handinnenflächen; wurden die Elektroden nacheinander einmal auf den Unterarm, das andere Mal im gleichen Abstand auf Unterarm und Handinnenfläche desselben Arms aufgesetzt, so war der Widerstand im zweiten Fall um ungefähr 60 Ohm höher.

Die Kleinheit der Widerstände war zunächst überraschend im Gegensatz zu den hohen Gleichstromwiderständen, doch stimmen die Zahlen, wie dann aus der Literatur hervorging, recht gut mit den Angaben von Aebly und von Gildemeister überein. Aebly[2]), der den Widerstand des menschlichen Körpers mit der Kohlrauschschen Wechselstrommethode maß, gibt Werte zwischen 600 und 900 an; er leitet mit Flüssigkeitselektroden von beiden Händen ab, wobei die

[1]) M. Gildemeister, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **162**, l. c. S. 500.
[2]) I. Aebly, Med. Diss. Zürich 1910, l. c. S. 18—20.

Hände der Versuchsperson in verdünnte Kupfersulfatlösung tauchen und die Stromzuleitung durch Kupferbleche geschieht; eine Angabe über die Frequenzzahl des von ihm verwendeten Induktoriums kann ich nicht finden. Gildemeister zeigt, daß selbst bei einer Wechselstromfrequenz von 30 000 der Widerstand noch nicht seinen kleinsten Wert erreicht[1]) und bemerkt kurz[2]), daß nach noch nicht veröffentlichten Versuchen der Hochfrequenzwiderstand von Hand zu Hand 500—700 Ohm beträgt. Während Aebly wegen der viel größeren Oberfläche seiner Elektroden kleinere und wegen der wahrscheinlich unvollkommenen Ausschaltung der Polarisation größere Werte finden mußte, so daß sich die Abweichungen zufällig einigermaßen kompensieren, gibt die Übereinstimmung mit der Gildemeisterschen Bemerkung die Zuversicht, daß die Größenordnung feststeht[3]). Im selben Sinne sind die vom klinischen Gesichtspunkt aus unternommenen Bestimmungen des Körperwiderstandes gegenüber Kondensatorentladungen (Zanietowski) und Stromstößen kürzester Dauer (Dubois sche Fallkugel) zu verwerten, die einen Wert von 400—900 Ohm ergeben hatten[4]). Wenn auch jene Autoren den mit ballistischem Galvanometer gemessenen kleinen Widerstand während der sog. „variablen" Periode des Stromschlusses noch als den „scheinbaren", durch Kapazität vorgetäuschten Widerstand auffaßten, so bleiben doch trotz der geänderten Deutung ihre Befunde gültig, und auch die Bemerkung (Zanietowski l. c.) ist beachtenswert, daß sich bei den verschiedenen Individuen der Körperwiderstand für faradische Ströme, kurze Stromschlüsse und Kondensatorentladungen, im Gegensatz zu dem wechselnden Gleichstromwiderstand, als ziemlich konstant herausstellt. Ob die aus meinen Zahlen hervorgehenden verhältnismäßig geringen individuellen Unterschiede des Wechselstromwiderstandes sich vielleicht durch langdauernde Hautdurchfeuchtung noch weiter vermindern und ob der Befund, daß die jüngste Versuchsperson mit der am empfindlichsten reagierenden Haut den größten Wechselstromwiderstand zeigte, nur zufällig ist, darüber müßten weitere Versuche entscheiden.

Aus den Zahlen der Tabelle über den Einfluß der Elektrodenlage geht deutlich hervor, daß der Wechselstromwiderstand kein „Skineffekt" im physikalischen Sinne ist, was nur für gute, metallische Leiter

[1]) Gildemeister, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **176**, 96.

[2]) M. Gildemeister und R. Kaufhold, Über das elektr. Leitungsvermögen der überlebenden menschl. Haut. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **179**, 146. 1920.

[3]) Für den Frosch finden sich Vergleichszahlen bei Galler, Über den elektr. Leitungswiderstand des tier. Körpers. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **149**, 156. 1913.

[4]) Vgl. Zanietowski, Allgemeine Elektrodiagnostik in Boruttau-Mann, Handb. d. ges. med. Anwendung d. Elektrizität, **2**, 11. Leipzig 1911. — Dubois-Bern, Archives de physiol. norm. et pathol. **10**, 560. 1898. — L. Mann, Spezielle Elektrodiagnostik der Nervenkrankheiten, in Boruttau-Mann, Handb. II, 1, S. 235.

zutrifft, und mit Vergrößerung des Elektrodenabstandes wächst. Es wird also z. T. die Länge des zwischengeschalteten Leiters 2. Klasse (Körpergewebe und Körperflüssigkeit) gemessen; ein anderer Teil des Widerstandes ist, wie der Vergleich der Unterarm- und der Handableitung zeigt, durch die Beschaffenheit der Haut bedingt, wenn auch dieser Anteil nicht wie beim Gleichstromwiderstand überwiegt. Aus dem gleichstarken Einfluß der dünneren Handrücken- und der dickeren Handinnenflächenhaut läßt sich vermuten, daß für den Wechselstromwiderstand der Haut hauptsächlich die oberste verhornte Schicht (stratum corneum) in Betracht kommt.

Einfluß der Hautreizung auf den Wechselstromwiderstand.

Während die Messung des elektrischen Körperwiderstandes im Rahmen der Arbeit nur einen nicht weiter verfolgten Nebenbefund bildete, war für unser Thema wichtig, ob der Wechselstromwiderstand durch Hautreizung verändert würde. Diese Frage konnte deutlich mit Nein beantwortet werden. Selbst wenn der Gleichstromwiderstand durch Reiben der Haut von 500,000 auf 40,000, von 250,000 auf 10,000 herabgesetzt wurde, blieb der Wechselstromwiderstand ungeändert oder wurde sogar um ein geringes erhöht. Nur wenn die Hautreizung bis zur Quaddelbildung geführt hatte, sank auch der Wechselstromwiderstand um mehrere Ohm. Befeuchten einer vorher trockenen Haut dagegen setzte den Wechselstromwiderstand sofort um 20—50 Ohm herab.

Gegenüber den von Zangger und Gildemeister gestellten Fragen, ob der Wechselstromwiderstand durch einen durchfließenden Gleichstrom und einen psychogalvanischen Reflex verändert werde oder nicht, wobei es auf eine technisch schwierige, gleichzeitige Messung beider Arten Widerstände ankam, war hier der Vorteil, daß der Erfolg einer Hautreizung lange Zeit anhält, so daß es genügte, die Messungen einfach nacheinander vorzunehmen. Um so wichtiger ist die Übereinstimmung der Ergebnisse. Ebensowenig, wie sich der Wechselstromwiderstand ändert, wenn der Gleichstromwiderstand beim Durchleiten eines Gleichstromes von einigen Volt Spannung durch die Hände in Form der „Ruhekurve“ ansteigt (Aebly), oder wenn er während des psychogalvanischen Reflexes abnimmt (Gildemeister), oder wenn er durch einen Gleichstrom, der etwa zwischen zwei Hautstellen des Unterarms fließt, herabgesetzt wird (Belouss)[1]), ebensowenig ändert sich, wie sich nun zeigt, der Wechselstromwiderstand auch dann, wenn die Herabsetzung des Gleichstromwiderstands durch mechanische Hautreizung geschieht.

[1]) A. Belouss, Untersuchung über den Einfluß von Elektrolyten auf die elektrische Leitfähigkeit und die Polarisation der tier. Haut. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **162**, 507. 1915.

Ganz allgemein macht der Wechselstromwiderstand die großen Schwankungen und Sprünge des Gleichstromwiderstands nicht mit.

Mit dieser Feststellung wird unser Anfangsbefund in eine Reihe zugehöriger Erscheinungen eingeordnet, und die Folgerungen, die für diese gezogen sind, gelten auch für ihn. Wenn der Unterschied zwischen dem Wechselstromwiderstand und Gleichstromwiderstand sich größtenteils durch die Hautpolarisation erklärt, die entsprechend der großen Zahl von dicht benachbarten Membranen mit einer überraschenden Stärke (Gegenspannung von über 6 Volt, Gildemeister) und Geschwindigkeit sich innerhalb der ersten tausendstel Sekunden ausbildet, so sind die Schwankungen des Gleichstromwiderstandes, die nicht von ebensolchen des Wechselstromwiderstandes begleitet werden, auf Schwankungen der Membranpolarisierbarkeit zurückzuführen oder, allgemeiner gesprochen, auf Schwankungen der elektrischen Durchlässigkeit und „Permeabilität". Solche Schwankungen treten ein, wenn infolge eines Affekts die Schweißdrüsentätigkeit, oft in einem für andere Methoden nicht feststellbaren kleinstem Grade, angeregt wird („psychogalvanisches Reflexphänomen") oder wenn sekretorische Hautnerven künstlich gereizt werden („neurogalvanisches Phänomen" Schwartz), sie treten aber auch ein, wenn die Haut selbst unmittelbar gereizt wird. Wir sind also wohl berechtigt, unsern Befund als „lokale galvanische Reaktion" der psychogalvanischen Reaktion und der neurogalvanischen Reaktion an die Seite zu stellen.

Für die physikalische Seite der Frage sei hier auf die Zusammenstellung von Gildemeister[1]) verwiesen, der besonders den Unterschied von Polarisation und Kapazität hervorhebt. In dem Befund, daß Durchfeuchtung der Haut ihren Widerstand auch für Wechselstrom herabsetzt, kommt schon zum Ausdruck, daß die Haut, genauer die Hornschicht der Haut, nicht rein als isolierendes Dielektrikum wirkt, so daß die aufliegende Elektrode und das feuchte Unterhautgewebe als die Belegflächen eines Kondensators angesehen werden könnten. Freilich bleiben noch eine Reihe physikalischer Einzelfragen über das Verhältnis von Wechselstrom- und Gleichstromwiderstand offen, deren Beantwortung anderen Bearbeitungen obliegt. Wir haben hier das Thema nach seiner biologischen Seite zu verfolgen, so daß es zunächst genügt, festzustellen, daß der Kernpunkt die Frage der Membranpermeabilität und ihrer funktionellen Änderung ist, deren Wichtigkeit viele Untersuchungen der letzten Zeit immer deutlicher herausgehoben haben und zu deren Beurteilung nach der Untersuchung des Wechselstromwiderstandes nun die Untersuchung des Gleichstromwiderstandes an gereizter und ungereizter Haut herangezogen werden soll.

[1]) M. Gildemeister, Der menschl. Körper als Leiter der Elektrizität, Elektrotechn. Zeitschr. 1919, Heft 38.

Untersuchungen mit Gleichstrom.

Methode.

Die Untersuchungstechnik wurde dadurch wesentlich erleichtert, daß Prof. Pohl ein einfaches Zeigergalvanometer zur Verfügung stellte, bei dem der Ausschlag von 1° eine Stromstärke von $1 \cdot 10^{-6}$ A oder ein tausendstel Milliampere bedeutete, dessen Zeiger sich sehr rasch, innerhalb $1^1/_2$ Sekunden, einstellte und das, als handliches leichttransportierbares Kästchen auf dem Tische liegend, gestattete, die jeweils den Körper durchfließende Stromstärke fast unmittelbar abzulesen. So wurde statt mit der Nullmethode der Wheatstone schen Brücke der Widerstand nach dem Ohm schen Gesetz bestimmt. Da hierbei weder die Größe des wahren Widerstandes noch die Größe der elektromotorischen Gegenkräfte, sondern nur Größe und Verlauf der physiologischen Schwankungen des scheinbaren Widerstands von Wichtigkeit war, konnte davon abgesehen werden, daß für Polarisationszellen die Formel $i = \frac{e - \varepsilon}{w}$ lauten müßte, wobei ε die Voltzahl der elektromotorischen Gegenkräfte bedeutet. Als Stromquelle dienten 1—6 Akkumulatorzellen, von denen durch Potentiometer eine bestimmte, am Voltmeter abgelesene Spannung abgezweigt wurde. Als Elektroden wurden zur Ausschaltung der exosomatischen Polarisation unpolarisierbare Elektroden genommen, in Form von Tonzylindern, deren rundgeschliffener Boden auf der Haut keinen Kantenabdruck hinterließ; sie wurden mit halb oder drittel gesättigter Zinksulfatlösung gefüllt, in die ein amalgamierter Zinkstab tauchte. Der Zinkstab steckte in einem die Tonröhre verschließenden Korken und wurde mittels Schraubklemme mit dem stromzuleitenden Draht verbunden. Der Durchmesser der Röhren betrug 2, 3 und 4 cm, wobei meist die große Sorte verwendet wurde. Außerdem gelangten zur Anwendung Elektroden aus Glasröhren, die unten mit Schweinsblase verschlossen und mit Zinksulfatlösung gefüllt waren, und zur Vermeidung von Ätzwirkung Gelatineelektroden, bei denen der Zinkstab in ein mit Zinksulfatlösung hergestelltes Gel eintauchte, während die die Haut berührende Gelatineschicht nur mit Leitungswasser geschmolzen und gegossen war. Für manche Zwecke genügten einfache runde Zinkblechscheiben oder die bei der Elektrodiagnostik üblichen Stintzingschen Normalelektroden.

Die bequeme Methodik brachte es mit sich, daß ich als Nebenbeobachtung auch alle die bekannten Erscheinungen des psychogalvanischen Reflexphänomens[1]) zu Gesicht bekam; denn mit dem erwähnten hochempfindlichen Zeigergalvanometer genügt es, aus Galvanometer, Akkumulator, zwei leitenden Handgriffen und dem menschlichen Körper einen Stromkreis zu bilden, um sowohl die „Ruhekurve" als die durch Sinnes- und Affektreize hervorgebrachten Ablenkungen beobachten zu können. In dieser einfachen Form ist die Untersuchung der klinischen und ärztlichen Praxis leicht zugänglich und wird so vielleicht allgemeinere Verwendung finden. Am auffallendsten waren mir die starken individuellen Verschiedenheiten der Affekterregbarkeit, die sich bei den Untersuchungen herausstellten und so, den Allgemeineindruck bestätigend, meßbar wurden. Niesen, Husten, Lachen gibt stets lebhafte Schwankungen. Einmal hatte ich Gelegenheit, einen Studenten zu untersuchen, der, unmittelbar von einer Mensur kommend, durch Blutverlust ge-

[1]) O. Veraguth, Das psychogalvan. Reflexphänomen, Halle 1909.

schwächt war und ungewöhnlich große psychogalvanische Ausschläge zeigte. Freilich ist für die praktische Verwendung, etwa zur Erkennung affektbetonter Komplexe oder zur Entlarvung simulierter Sinnesstörungen, immer wieder zu betonen, daß Vorsicht in der Deutung des Psychoreflexes geboten ist[1]). Bei hoher Außentemperatur fand ich die psychogalvanischen Ausschläge infolge leichteren Ansprechens der Schweißdrüsen erheblich gesteigert.

In ähnlicher Weise, nur ohne exosomatische Stromquelle, erlaubte ein Ampèremeter, das zehntausendstel M. A. anzeigte aber sonst wegen seiner langsamen Einstellung weniger geeignet war, den Dubois-Reymondschen Willkürversuch — Mitinnervation der Schweißdrüsen bei Armbewegung (Hermann) — zu demonstrieren.

Sitz der Widerstandsschwankungen bei der lokalen galvanischen Reaktion.

Um die lokale galvanische Reaktion in ihrem Verhältnis zur psychogalvanischen und neurogalvanischen Reaktion näher zu charakterisieren, galt es, Anhaltspunkte über den Sitz der Widerstandsschwankungen bei jener Reaktion zu gewinnen.

Nach den alten Versuchen von Volta, v. Humboldt und Ritter bedarf es keiner Diskussion mehr, daß überhaupt der elektrische Gleichstromwiderstand ganz überwiegend in der Haut lokalisiert ist[2]). Es genügt, daran zu erinnern, daß der Gleichstromwiderstand größer ist bei der nahen Ableitung von Hand zu Unterarm als bei der weiter entfernten Ableitung von Hand zu Gesicht oder gar Zunge, und daß er durch Hautdefekte, Narben, Blasenpflaster auf einen kleinen Bruchteil herabgesetzt wird. So finden auch die Widerstandsschwankungen ersichtlich in der Haut statt, nur gilt es zu entscheiden, ob sie der Hornschicht oder der Epidermis oder der Cutis mit Blutgefäßen und Schweißdrüsen zuzuschreiben sind.

Für die Hornschicht fand ich folgende zwei Versuche charakteristisch, die beide nur bei trockener Haut und bei Verwendung trockener Blechscheibenelektroden gelingen. Drückt man die stromführenden Zinkscheiben bei einer Spannung von 2 Volt kräftig gegen die Stirn der Versuchsperson, so bemerkt man eine deutliche Stromzunahme innerhalb von 1—2 Minuten, die nicht durch die elektrische Durchströmung hervorgerufen sein kann, da der Erfolg nicht eintritt, wenn die Elektroden nur wie gewöhnlich mit gutem Kontakt und gelindem Druck angelegt sind, die aber auch nicht auf mechanischer Reizung beruht. Zwar rötet

[1]) Vgl. A. Grünbaum, Le réflex psychogalvanique et sa valeur diagnostique, Archives néerlandaises **5**, 1. 1920.

[2]) Vgl. E. Dubois-Reymond, Untersuchungen über tier. Elektrizität, **2**, 2, Kap. 8. Von dem Leitungswiderstande des menschl. Körpers und Runge, Über den Elektrotonus am Lebenden, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **7**, 356. 1870.

sich dabei die gedrückte Stirnhaut und die Widerstandsabnahme erfolgt ebensogut, wenn die Elektroden in stromlosem Zustand einige Zeit angedrückt waren, und dann erst Strom durchgeleitet wird. Aber zum Unterschied von dem gewöhnlichen Erfolg der mechanischen Reizung geht der Widerstand schon innerhalb 2—3 Sekunden nach Absetzen der Elektroden auf den Anfangswert zurück, obgleich die Haut weiter gerötet bleibt, und tritt der Erfolg, wenn man nur eine Elektrode an die Stirn drückt, die andere an eine beliebige Hautstelle legt, nur dann ein, wenn die gedrückte Elektrode die Anode ist.

Dieser zunächst unverständliche Versuch machte mich recht stutzig, da er den anderen Befunden zu widersprechen schien. Vor seiner Erörterung sei der zweite Versuch angeführt.

Wiederholt man den Versuch an irgendeiner anderen Körperstelle, etwa an der Bauchhaut, so gelingt er nicht. So sehr sich auch die gedrückten oder geriebenen Stellen röten, so bleibt doch die Leitfähigkeit unverändert; sobald man aber die vorher ganz trockene Haut mit Wasser befeuchtet, zeigt sich die bessere Leitfähigkeit der gereizten Hautstellen im Vergleich zu den ungereizten Nachbarstellen.

Der zweite Versuch ist leichter verständlich. Hier bei dem ungewöhnlich großen, etwa 1 Million Ohm betragenden Hautwiderstand, ist der Leitungswiderstand der trockenen Hornschicht für sich allein schon so beträchtlich, daß er nur einen minimalen Strom durchläßt und Unterschiede in der Leitfähigkeit der darunterliegenden Schichten gleichsam zudeckt. Die Unterschiede kommen erst heraus, wenn durch Befeuchtung der Widerstand dieser allerersten Schicht wesentlich gemindert ist. Warum gelingt aber der erste Versuch nur an der Stirn? Ersichtlich, weil hier die Haut, ohne ausweichen zu können, zwischen zwei festen Körpern, der Elektrode und dem Knochen, zusammengepreßt wird, wobei allmählich auch etwas Gewebsflüssigkeit in die Hornschicht hineingepreßt wird und einzelne isolierte Flüssigkeitsfädchen zum Zusammenfließen gebracht werden. Sobald aber der Druck aufhört, kehrt die gepreßte Haut elastisch in ihren alten Zustand der isolierten Flüssigkeitsfäden zurück. Daß dieses Verhalten sich nur an der Anode findet, läßt sich dadurch erklären, daß durch den elektrisch bedingten Wassertransport die Feuchtigkeit innerhalb capillarer Räume eines schlechten Leiters von der Anode weg und zur Kathode hin geführt wird. Hier spielt also die von Munk[1]) hervorgehobene Kataphorese oder Elektroendosmose eine gewisse Rolle, die sonst, wie wir sehen werden, für die Erklärung der elektrischen Leitfähigkeit des Körpers nebensächlich ist und erst bei hohen Stromstärken wieder größere Wirkung hat[2]).

[1]) H. Munk, Arch. f. Anat. u. Phys. 241 u. 505. 1873.

[2]) Vgl. R. Kaufhold, Über das elektrische Leitungsvermögen der menschl. Haut, Arch. f. Physiol. 189. 1919.

Die praktische Folgerung aus diesen Versuchen, die mir zunächst nur als Fehlversuche aufstießen, ist die, daß der elektrischen Untersuchung eine Durchfeuchtung der Haut vorauszugehen hat, weil sonst die Erscheinungen in den unter der Hornschicht liegenden Schichten, auf die es uns ankommt, verdeckt sind. Zugleich dient die maximale Durchfeuchtung dazu, störende Feuchtigkeitsänderungen der Haut auszuschließen und die Versuchsbedingungen in dieser Hinsicht konstant zu halten.

Nach Ausschluß der Hornschicht ist nun zwischen Epidermis und Cutis zu entscheiden, genauer zwischen Epithelzellen, Blutgefäßen und Schweißdrüsen. Mit ähnlichen Fragen haben sich Elektrotherapie und Elektrodiagnostik seit langem beschäftigt und die Überlegung angestellt, daß die Bahnen des geringsten Widerstandes für den Strom in der schlecht leitenden Haut und dem schlechtleitenden Unterhautfettgewebe die Blutkanäle und die Drüsenkanäle sein werden. So liegt es nahe, Änderungen der Leitfähigkeit vasomotorisch aus Änderungen der Blutfülle nach der alten Remakschen und noch heute viel verbreiteten Theorie oder sekretorisch aus Änderungen der Drüsenkanälchenfüllung zu erklären. Beide Erklärungen würden eine begleitende Widerstandsänderung für Hochfrequenzstrom erfordern, die nicht gefunden wird. Die vasomotorische Erklärung läßt sich leicht widerlegen, da sowohl die psychogalvanische Reaktion, wie Veraguth zeigte, als die lokale galvanische Reaktion, wie eingangs hervorgehoben, ebensogut am abgebundenen, vom Blutkreislauf ausgeschalteten oder blutleer gemachten Arm stattfinden. Weitere Gegengründe, auf die ich im Verlauf der Untersuchung stieß und die ich zunächst nur kurz erwähne, sind das Vorkommen der Widerstandsherabsetzung an der Leiche, ferner an einer Haut, der man eine Rötung noch nicht oder nicht mehr ansieht, das Fehlen der Widerstandsherabsetzung an einer Haut, die, durch Faradisieren oder Chloroformieren, deutlich gerötet ist. Hiernach sind vasomotorische Änderungen als Ursache der lokalen galvanischen Reaktion mit Sicherheit auszuschließen. Nur indirekt kann die Hautdurchblutung die Temperatur und Stoffwechselhöhe der Hautzellen beeinflussen. Gegen die sekretorische Erklärung ließe sich einwenden, daß nach ihr die Flüchtigkeit einer schwachen Reaktion nicht recht verständlich ist. Immerhin könnten auch bei der lokalen galvanischen Reaktion die vermuteten Membranänderungen in den Schweißdrüsen liegen, auf welche die psychogalvanische Reaktion aufmerksam gemacht hatte. Nun hat Leva[1]) gezeigt, daß die psychogalvanische Reaktion an den Hautstellen am stärksten ist, wo am reichlichsten Schweißdrüsen vorkommen (Handfläche, Fußsohle, Achselhöhle), und dort am schwächsten, wo die Schweißdrüsen spärlich sind, daß allgemein

[1]) M. Leva, Münch. med. Wochenschr. Nr. 43, 1913.

die Zeichnung der anatomischen Verteilung der Schweißdrüsen in der Haut und des stärkeren oder schwächeren Auftretens der psychogalvanischen Reaktion übereinstimmt. So sehr dies, zusammen mit den Pilocarpin- und Atropinversuchen, für die Beteiligung der Schweißdrüsen an der psychogalvanischen Reaktion spricht, so sehr spricht es gegen ihre Beteiligung an der lokalen galvanischen Reaktion. An der Handfläche pflegt die lokale galvanische Reaktion zu fehlen und kommt nur unter besonderen Bedingungen (sehr warme Hand, sehr starke Reizung) zum Vorschein. Nimmt man dagegen die direkte Reizung an Hautstellen vor, wo wegen Mangels an Schweißdrüsen der psychogalvanische Reflex schwach ist oder fehlt, etwa an der Streckseite des Oberschenkels, so ist die lokale Reaktion nicht weniger deutlich. Hiernach sind auch die Schweißdrüsen als Ursache der lokalen galvanischen Reaktion auszuschließen, und es bleiben per exclusionem die Epithelzellen übrig. Zu diesem negativen Schluß kommen positive Gründe hinzu, die Analogie mit der ebenfalls auf die Epithelien zurückgeführten lokalen vasomotorischen Reaktion, die später zu besprechenden Gärtnerschen Befunde und die Wallerschen Flammströme an losgelöster, drüsenfreier Epidermis.

Weitere Eigenschaften der lokalen galvanischen Reaktion.

Der Unterschied der lokalen von der psychogalvanischen Reaktion kommt noch in einigen anderen Tatsachen zum Ausdruck. Ist durch starkes Reiben der Hautwiderstand erheblich herabgesetzt, so ist die psychogalvanische Reaktion nicht beeinträchtigt, eher deutlicher geworden, da sie durch den Epidermiswiderstand weniger zugedeckt wird. Die psychogalvanische Reaktion tritt auf Affektreiz gleichzeitig an allen Hautstellen auf, an denen sich Schweißdrüsen finden; die durch direkte Reizung erzeugte Reaktion ist, ebenso wie die lokale vasomotorische Reaktion, streng auf den unmittelbar gereizten Bezirk beschränkt. Bei noch so heftiger Reizung einer umschriebenen Hautstelle bleibt die Nachbarschaft in ihrem elektrischen Widerstande unverändert. Die psychogalvanische und neurogalvanische Reaktion kommen, wie der Name sagt, durch Nerveneinfluß zustande, die lokale galvanische Reaktion ist, ebenso wie die lokale vasomotorische Reaktion, nicht nervös bedingt. Hier genügt es, als einzigen eindeutigen Beweis den Befund anzuführen, den ich im hiesigen pathologischen Institut erheben konnte: Auch an der Leiche, an der überlebenden Haut des Menschen ist noch viele Stunden, und wahrscheinlich noch einige Tage, post mortem eine deutliche lokale galvanische Reaktion zu erzielen.

Wir kommen somit zu dem Schluß: die lokale galvanische Reaktion ist eine Epithelreaktion, die streng auf den direkt gereizten Bezirk beschränkt und nicht nervös bedingt ist.

Freilich ist damit nicht gesagt, daß es nicht vielleicht besondere, etwa in den Hinterwurzeln verlaufende, „trophische" Nervenfasern gibt, welche, auf bestimmte Art gereizt, die Hautzellen beeinflussen, ähnlich wie bei Entzündung der Spinalganglien Herpes zoster entsteht (Head); diese Frage wäre erst durch weitere Untersuchung zu entscheiden.

Auch ist die Reaktion nicht eine spezifische Eigentümlichkeit der menschlichen Haut, sondern ist, wie ich hier nur anführe, beispielsweise an der Haut des Frosches oder des Meerschweinchens zu finden, wenn auch in deutlich geringerem Grade. An der Leber fand ich sie, in bisher nur wenigen vorliegenden Versuchen, andeutungsweise. Daß sie dort so gering ausfällt, möchte ich darauf zurückführen, daß die Leitfähigkeit der so reichlich durchbluteten Leber ohnehin sich der Größenordnung der Leitfähigkeit des Blutes nähert, so daß wegen der reichlich vorhandenen „Nebenschließungen" nur ein geringer Teil des Stromes durch die Zellen selbst geleitet wird.

Wird die Haut an beiden Elektrodenstellen gerieben, so ist die Widerstandsherabsetzung unverhältnismäßig stärker, als wenn nur eine Elektrodenstelle gereizt war. Der Befund ist physikalisch verständlich, da nun die geringe Leitfähigkeit der ungereizten Elektrodenstelle nicht mehr die gute Leitfähigkeit der gereizten Elektrodenstelle überdeckt. Physiologisch ist er bezeichnend für das Verhältnis dieser Widerstandsherabsetzung zu den Aktionsströmen. Denn nachdem Änderungen des Ohmschen Widerstandes mit Ausnahme der durch Durchfeuchtung verursachten durch die Wechselstromuntersuchungen ausgeschlossen wurden, bleibt zu fragen, ob die Verstärkung des den Körper durchfließenden Stromes auf eine im Körper hinzukommende gleichgerichtete elektromotorische Kraft oder auf das Wegfallen einer elektromotorischen Gegenkraft zurückzuführen ist. Wäre das erste der Fall, so müßte ein solcher endosomatischer Strom, der wie alle Aktionsströme eine bestimmte, einsteigende oder aussteigende, Richtung hat, den Meßstrom verstärken oder abschwächen, je nachdem er gleich oder entgegengesetzt gerichtet ist; der Meßstrom wird aber stets verstärkt. Entstehen ferner bei Reizung zweier Hautstellen zwei Aktionsströme, so müßten sie sich, weil beide einsteigend oder beide aussteigend, in ihrer Wirkung kompensieren oder mindestens abschwächen, statt sich, wie der Versuch zeigt, zu verstärken. Wohl noch charakteristischer ist es, daß es sich bei diesen Widerstandsherabsetzungen und den Aktionsströmen um elektromotorische Kräfte ganz verschiedener Größenordnung handelt. Gilt dies schon für die psychogalvanische Reaktion, so gilt es noch viel mehr für die Widerstandsherabsetzung nach direkter Reizung, da die hierbei auftretenden Schwankungen die psychogalvanischen Schwankungen weit übertreffen. Bei den Aktions- und Demarkationsströmen handelt es sich um elektromotorische Kräfte von einigen tausendstel

bis einigen hundertstel Volt. Für die psychogalvanische Reaktion berechnet Gildemeister Kräfte von 0,2—0,7 Volt[1]), für die lokale galvanische Reaktion ist es leicht, zu Werten von mehreren Volt zu gelangen. Hierfür sei ein Zahlenbeispiel aus meinen Protokollen angeführt.

Versuchsperson H. Sch. Die römischen Ziffern geben die Spannung des durchgeleiteten Stromes in Volt, die arabischen den Ausschlag des Galvanometers in Grad an.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	IX	VIII	VII	VI	V	IV	III	II	I
3,5	7	12,5	18,5	27	37	49	65	86	120	102	89	75	60,5	47	34	22,5	13,5	5,5

Einige Zeit später wird der Galvanometerausschlag, der bei 3 Volt 16° betrug, durch Reizen der Elektrodenstellen auf 65° und durch weiteres Reizen auf über 100° bei 3 Volt Spannung erhöht. Bei gleichbleibender Meßspannung ist also der Reizerfolg so, als ob die Spannung ungefähr um 5 oder um 7 Volt vermehrt wäre. Es sie bemerkt, daß dieses eine Beispiel von vielen durchaus noch nicht den stärksten Reizerfolg darstellt.

Elektromotorische Kräfte von solchem Betrage können natürlich nicht von Aktionsströmen herstammen. Freilich wird es damit auch zweifelhaft, ob es zweckmäßig ist, sie, wie es Gildemeister für die psychogalvanische Reaktion tut, allein auf polarisatorische Gegenkräfte an den Membranen zurückführen. Denn in unserem Falle würde die Gegenspannung, deren Wegfall den durchfließenden Strom verstärkt, größer sein (5—7 Volt), als die von außen angelegte polarisierende Spannung (3 Volt). Nehmen wir hinzu, daß auch an Leichenversuchen ein Gleichstrom von 110 und 220 Volt Spannung größeren Widerstand findet als ein Wechselstrom[2]), so dürfen wir uns wohl zunächst mit der allgemeineren Fassung begnügen, daß durch Reizung die Membranpermeabilität und damit die elektrische Ionendurchlässigkeit erhöht werde, und kommen damit zu demselben Ergebnis, wie es bei den Leitfähigkeitsbestimmungen am Blut mit seinen Blutkörperchen [Höber, Joel[3])] oder an Algen [Osterhout[4])] festgestellt ist. Mit der Zunahme der Ionendurchlässigkeit wird eine Abnahme der Polarisierbarkeit einhergehen. Es bliebe die physikalische Frage, warum dann solche Widerstandsänderungen der Membranen der Messung mit Wechselstrom entgehen, etwa, weil der Wechselstrom die unmeßbar dünnen „Membranen" durch Verschiebungsstrom überspringt.

Die physiologisch wohl wichtigste Eigentümlichkeit der durch mechanische Reizung erzielten Leitfähigkeitsänderung ist ihre Reversibilität. Je nach der Stärke der Reaktion kehrt der durch Reiz herabgesetzte

[1]) Gildemeister, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **162**, 502. 1915.

[2]) Gildemeister u. Kaufhold, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **179**, 154. 1920.

[3]) Höber, Physikal. Chemie der Zelle und der Gewebe 372f. 1914. Joel, Über die Einwirkung einiger indifferenter Narkotika auf die Permeabilität roter Blutkörperchen. Pflügers Archiv **161**, 5. 1915.

[4]) Osterhout, Science **35**, 112, **36**, 350.

Widerstand in einer oder einigen Minuten, in Stunden oder in Tagen zum anfänglichen Wert zurück. In den Fällen, wo der Ausgleich, nach leichten nicht schädigenden Reizen, schnell erfolgt, zeigt der Galvanometerzeiger gleichsam symptomatisch eine „physiologische Schwankung" in Form einer Erregungskurve an. So lassen sich auch Summationserscheinungen und Erregbarkeitsänderungen erkennen.

Um Eigenschaften und Verlauf der Reaktion genauer kennen zu lernen, ist es nötig, außer dem mechanischen Reiz auch die anderen Reizarten heranzuziehen, was im folgenden geschehen soll.

Thermische Reizwirkung.

Daß höhere Temperatur den Leitungswiderstand des Körpers herabsetzt, ist verschiedentlich beobachtet worden. So sagt schon E. Weber[1]): „Impedimentum propagationis, quod in cuticula est, calore imminuitur". Und Dubois-Reymond[2]) handelt in einem besonderen Abschnitt „von der Verminderung des Leitungswiderstandes der Oberhaut durch Temperaturerhöhung". Aber gerade bei den thermischen Wirkungen ist es besonders schwer zu entscheiden, was davon als physikalische Wirkung und was als physiologische Reizwirkung anzusehen ist. Physikalisch nimmt der Leitungswiderstand eines Elektrolyten mit steigender Temperatur ab; aber auch der durch elektromotorische Gegenkraft bedingte scheinbare Widerstand einer Polarisationszelle sinkt bei der Erwärmung, weil dabei, ebenso wie bei Erschütterung, die Diffusion der angehäuften Ionen begünstigt wird. Beides trifft auch für den menschlichen Körper zu. Zudem setzt Erwärmung die Schweißdrüsentätigkeit in Gang. Wenn wir daneben auch den Einfluß der Temperatur auf den Zellstoffwechsel für wesentlich halten, so stützt sich das auf unseren Befund, daß Erwärmung und Abkühlung umschriebener kleiner Hautstellen den Widerstand nur dann deutlich beeinflussen, wenn sie sehr intensiv und lange eingewirkt haben, und daß die gewöhnlichen, für die Empfindung und für vasomotorische und sekretorische Reflexe wirksamen Temperaturänderungen (kurzdauerndes Eintauchen des Arms in warmes oder kaltes Wasser) für den Hautwiderstand schweißdrüsenarmer Stellen so gut wie wirkungslos bleiben. Hier liegt derselbe Unterschied zwischen der reflektorischen Nervenwirkung und der direkten lokalen Reizwirkung vor, wie er seinerzeit für die lokale vasomotorische Reaktion[3]) und für den nichtnervösen Anteil der Pilomotorenreaktion[4]) hervorgehoben ist.

[1]) Eduard Weber, Quaestiones physiologicae de phaenomenis galvanomagneticis in corpore humano observatis, Leipzig 1836.

[2]) E. Dubois-Reymond, Untersuchungen über tierische Elektrizität **2**, 212—217.

[3]) Ebbecke, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, S. 26f.

[4]) Sobotka, Zur Physiologie der pilomotorischen und der ihnen verwandten Erscheinungen beim Menschen, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **105**.

Chemische Reizwirkung.

Bringt man Essigsäure- oder Ammoniaklösung auf die Haut, so setzt das nach einiger Zeit die Leitfähigkeit reversibel herauf. Ebenso wirken zahlreiche andere chemische Substanzen und „Hautexcitantien". Hier zeigt sich, bei der unsicheren Regulierbarkeit chemischer Einwirkungen, noch deutlicher als bei den mechanischen Wirkungen die Verwandtschaft von Reizung („nutritive Reizung", Zellerregung) und Entzündung, die sich nur graduell, mit fließenden Übergängen, unterscheiden. Wenn etwa ein Blasenpflaster nach längerem Liegen sichtbare Zellstörungen, Schädigungen und Absterbeerscheinungen hervorruft, so handelt es sich nicht mehr um physiologische Reizstärken.

Zu diesen leicht zu erhebenden Befunden lassen sich eine Reihe alter, nur neu zu deutender Beobachtungen zitieren. Wohl die älteste Beobachtung stammt von Lenz und Ptschelnikoff[1]), welche statt Newawasser auch 1 proz. und 4 proz. Schwefelsäure als hautbefeuchtende stromzuleitende Flüssigkeit nahmen und das Verhältnis der Körper-Widerstände bei den drei Flüssigkeiten wie 16,53 : 6,06 : 4,37 fanden. Auch wenn beispielsweise Einthoven[2]) empfiehlt, zur Ableitung von Elektrokardiogrammen statt 1 proz. Kochsalzlösung 20 proz. zu nehmen „behufs Verkleinerung des Hautwiderstandes", so sehen wir darin eine Wirkung osmotischer Hautreizung, die zu der physikalischen Wirkung hinzukommt. Bei anderen Excitantien wie Terpentinöl oder Kantharidin spielt die Leitfähigkeit der Flüssigkeit selbst keine Rolle. So kann die Messung zur genaueren Bestimmung der Reizwirkung pharmakologischer Agentien dienen.

Wirkung der Narkotica.

Unter den chemischen Mitteln verdienen die Narkotica besondere Beachtung. Wie bekannt, haben Chloroformdämpfe heftige Reizwirkung, bringen etwa einen ausgeschnittenen Froschmuskel zur Contractur oder rufen reflektorisch von der Nasenschleimhaut her Atemstillstand hervor; sie dringen auch leicht in die Haut ein. Ich hatte seinerzeit das Chloroform dazu benutzt, die verschiedenen Stadien der Reizung nervöser Hautendapparate — Kälte, Wärme, Hitze, Brennen, Schmerz — und das normale Vorkommen der sog. „paradoxen" Wärmeempfindung zu demonstrieren[3]), und verwendete nun dieselbe Methode (wasserdichtes Aufstülpen chloroformgefüllter Gläschen auf die Haut, Hervorrufen eines

[1]) Lenz u. Ptschelnikoff, Poggendorfs Ann. **56**, 429. 1842,

[2]) Einthoven, Über Bindeelektroden nebst einigen Bemerkungen über das Kinder-E.-K.-G. Wien. med. Wochenschr. 507. 1916.

[3]) U. Ebbecke, Die Temperaturempfindungen in ihrer Abhängigkeit von der Hautdurchblutung und von den Reflexzentren. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 395. 1917.

bestimmten Reizstadiums, nach dem Absetzen Abwischen der Haut und Befeuchten mit Wasser), um den Einfluß auf den Hautwiderstand zu messen. Der Erfolg fiel entgegen der Erwartung aus. Selbst dann, wenn die Reizung bis zu empfindlichen Schmerzen und einer weit über den direkt gereizten Bezirk hinausgreifenden reflektorischen Rötung fortgesetzt ist, zeigt sich eine Zunahme des elektrischen Widerstandes. Erst nach einiger Zeit (10—15 Minuten) wird die Leitfähigkeit der gereizten Haut gleich der der ungereizten, um danach für längere Zeit die Leitfähigkeit der Umgebung zu übertreffen. Der Versuch hatte bei verschiedenen Versuchspersonen das gleiche Ergebnis und ist in mancher Beziehung lehrreich.

Er zeigt den verhältnismäßig geringen Einfluß der reflektorischen Hautgefäßerweiterung auf den Hautwiderstand, den er im entgegengesetzten Sinne verändern müßte. Zweitens beweist er, wie notwendig es ist, Nervenreizung und Hautreizung, genauer Zellreizung, scharf auseinanderzuhalten, da die beiden erregbaren Gebilde ganz verschiedene Reizschwellen haben. Drittens stützt er die Anschauungen, welche die neueren Untersuchungen über Narkosewirkung ergeben haben.

So leicht es ist, den permeabilitätserhöhenden Erfolg von Chloroform und Äther etwa am Lackfarbigmachen des Blutes oder am Austritt des roten Zellsaftes aus den Scheiben der roten Rübe nachzuweisen, so tritt doch diese Lösung und Zerstörung der Plasmahaut erst bei höheren Graden der Chloroformwirkung ein. Die erste schwache und leicht reversible Wirkung dagegen, wie sie für die gewöhnlichen Narkosegrade in Frage kommt, scheint im Gegenteil eine Membranverdichtung zu sein. Hierauf hat schon Höber[1]) hingewiesen und Joel[2]) hat es an Blutkörperchen bestätigt. Zu ähnlichen Folgerungen kam Lillie[3]) durch seine Versuche an Arenicolalarven, bei denen eine mit Pigmentaustritt verbundene Kontraktion durch Chloroform verhindert wird, und Osterhout[4]) durch seine Versuche an Laminaria, deren Widerstand gegen elektrische Durchströmung durch Zusatz einer 1 proz. Ätherlösung zunahm, nach einer 3 proz. Ätherlösung erst zu-, dann aber unter Absterben abnahm. Diesen Versuchen sind unsere Hautversuche durchaus analog, ohne daß es zunächst nötig ist, auf die mit der Permeabilitätsänderung verbundene Änderung der Membranpolarisierbarkeit Rücksicht zu nehmen. Die Messung der Polarisationsänderungen

[1]) Höber, Eine neue Theorie der Narkose. Vierteljahrsschr. der Naturforschenden Gesellsch. Zürich 1907.

[2]) Joel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **161**, 5. 1915.

[3]) Ralph S. Lillie, Antagonism between Salts and Anaesthetics Amer. Journ. Physiol. **29**, 372, **30**, 1, 1912.

[4]) Osterhout, Effect of Anaesthetics on Permeability, Science **37**, 111, 1913.

hat Gildemeister[1]) zur Methode ausgebildet und damit die zuerst durchlässigkeitsvermindernde, dann -steigernde Wirkung der Narkotica an der Froschhaut deutlich demonstriert[2]). Die Übereinstimmung zeigt, daß auch die einfache Methode der Gleichstromwiderstandsmessung verwendbar ist.

Wirkung elektrischer Reize.

Alle chemischen Reizversuche leiden an dem Übelstand, daß weder Anfang noch Ende, noch Stärke der Einwirkung genau zu bestimmen sind, da das Mittel einige Zeit braucht einzudringen und nach Entfernung noch nachträglich seine Wirkung entfaltet. Auch bei den mechanischen Reizungen ist die Graduierung schwierig. Um so wichtiger war es mir, die ausgebildete elektrische Reizmethodik zu verwerten.

Methodik.

Die Messung geschah in der Weise, daß bei unverändert aufliegenden Elektroden durch Umlegen einer Wippe bald der Induktionsstrom eines Dubois-Reymondschen Schlittens, bald der Meßstrom von 2—3 Volt Spannung durch die Haut des Unterarms geschickt wurde, so daß bei der zum Umlegen der Wippe und zur Einstellung des Galvanometerzeigers erforderlichen Zeit etwa 2 Sekunden nach der Reizung die den Unterarm durchfließende Stromstärke und damit indirekt der Gleichstromwiderstand abgelesen werden konnte. Auch für die galvanische Reizung diente z. T. dieselbe Anordnung, indem je nach der Wippenstellung die Elektroden abwechselnd mit dem Reizstrom von 10—15 Volt Spannung und dem Meßstrom von 2—3 Volt Spannung verbunden waren.

Wie im Verlauf der Untersuchung immer deutlicher wurde, waren die Befunde, die sich ergaben, zu einem Teil die Bestätigung alter Erfahrungen, welche die Elektrotherapie und Elektrodiagnostik seit Remak, Erb und Ziemssen angesammelt hat und die freilich nun mit völliger innerer Umstellung von anderem Gesichtspunkt her erscheinen, z, T. waren sie neu, ließen sich aber mit jenen zu einem einheitlichen Bild vereinigen.

Faradische Reizwirkung.

Ein Induktionsschlag mittlerer Stärke bleibt, obgleich als deutlicher Schlag empfunden, ohne Wirkung auf den Widerstand. Ist die sekundäre Spule ganz über die primäre geschoben mit einem Trockenelement als Stromquelle, so ist der Schlag von einer sehr unangenehmen Stärke; der Gleichstrom nimmt danach um wenige tausendstel M. A. zu, um innerhalb 1 Minute zum Anfangswert zurückzukehren. Werden statt der Einzelreize rhythmische Reize verwendet, so ist die Widerstands-

[1]) Gildemeister, Elektrische Messung der Permeabilität; chemische Beeinflussung der Zellmembran, Ber. über die gesamte Physiologie **2**, 182. 1920.

[2]) Vgl. auch G. Emden, Beiträge zur Lehre von der Muskelkontraktion, der Ermüdung und der Narkose, ebd. S. 159.

abnahme zwar deutlicher, aber im Verhältnis zu den heftigen sensiblen und motorischen Wirkungen auffallend gering und in wenigen Minuten ausgeglichen. Dabei kann es zu einer lebhaften und ausgebreiteten reflektorischen Hautrötung kommen. Das Resultat entspricht den Angaben von Bruckner, Gärtner[1]) und Stintzing und Graeber[2]), die nur noch nicht den Verlauf und Ausgleich der Wirkung beachtet hatten.

Galvanische Reizwirkung.

Im Gegensatz dazu steht die Wirkung galvanischer Ströme. „Ein konstanter Strom, der noch gar nicht gefühlt wird und der auch nicht kräftig genug ist, um, auf motorische Punkte appliziert, Zuckungen auszulösen, übertrifft in dieser Richtung den stärksten elektrischen Induktionsstrom" (Gärtner, l. c. S. 539). Jede ärztliche elektrische Untersuchung mit Pantostat und Milliampèremeter gibt Gelegenheit, die Widerstandsherabsetzung durch den Gleichstrom festzustellen. Für uns ist der Gegensatz von faradischer und galvanischer Wirkung ein weiteres Beispiel für die Notwendigkeit, Zellreizungen und Nervenreizungen begrifflich auseinander zu halten, so oft sie auch miteinander kombiniert auftreten, und entspricht den auf S. 246 und S. 248 über thermische Reizwirkung und Chloroformwirkung gemachten Bemerkungen. Hatte doch schon die Untersuchung der lokalen vasomotorischen Reaktion denselben Gegensatz in der galvanischen und faradischen Reizwirkung ergeben (Ebbecke, l. c. S. 28). Wenn gewöhnlich die Widerstandsherabsetzung beim längeren Durchfließen eines in seiner Spannung unveränderten Stromes festgestellt wird, so entspricht das freilich nicht den gewohnten physiologischen Reizbedingungen, doch sind nach unserer Auffassung „Reizstrom" und Meßstrom", die dabei ein und derselbe sind, gedanklich und mit der S. 249 beschriebenen Anordnung auch leicht tatsächlich zu trennen. Allerdings befinden wir uns mit dieser biologischen Deutung, die sich im Gang der Untersuchung von selbst einstellte, im Widerspruch zu der herrschenden physikalischen Erklärungsweise der durch Gleichstrom verursachten Widerstandsherabsetzungen, so daß es nötig ist, unsere Auffassung näher zu begründen.

Physiologische Deutung. Zellerregung.

Von der seit Einführung des galvanischen Stromes in die ärztliche Praxis[3]) lebhaften Diskussion über dieses Thema sei nur eine kurze Übersicht gegeben. Die anfangs herrschende und noch heute verbreitete

[1]) G. Gaertner, Untersuchungen über das elektr. Leitungsvermögen der menschlichen Haut. Wien. med. Jahrb. 1882, S. 519.

[2]) Stintzing und Graeber, Dtsch. Archiv f. klin. Med. 1887, Bd. **40**, S. 129.

[3]) R. Remak, Galvanotherapie der Nerven- und Muskelkrankheiten, 1859.

Reiztheorie — durch den Strom werde mittels Reizung der vasomotorischen Nerven eine Gefäßerweiterung und dadurch bessere Durchtränkung der Haut veranlaßt (E. Remak) — wurde verdrängt durch H. Munk[1]) und G. Gaertner. Munk übertrug den physikalischen Befund, daß in einer Tonzelle oder in anderen Capillarräumen eines schlechten Leiters sich die Wasserteilchen positiv aufladen und daher in der Richtung des positiven Stromes wandern, auf die Verhältnisse in der menschlichen Epidermis und suchte so die merkwürdigen Intensitätsschwankungen des Stromes, die namentlich bei Stromwendung (Voltascher Alternative) auffallen, verständlich zu machen. Gaertner (l. c.) verhalf dieser Ansicht zum Siege durch seine wichtigen Untersuchungen an der Leiche, an der er, trotzdem die vasomotorischen Änderungen wegfallen, alle die Eigentümlichkeiten, wie sie vom Lebenden bekannt waren, wiederfand. Die letzten Untersuchungen hierüber rühren her von Belouss[2]), Gildemeister[3]), Gildemeister und Kaufhold[4]) und Kaufhold[5]). Sie zeigten, daß die Änderungen des Gleichstromwiderstandes von keinen oder von geringen antibaten Änderungen des Hochfrequenzwiderstandes begleitet sind. Auf Grund dessen verwirft Gildemeister die elektro-endosmotische Erklärung und kommt zu der Ansicht, daß die Befunde durch die Polarisationstheorie erklärbar sind unter der Annahme, daß die beim Stromdurchgang entstehenden Konzentrationsänderungen die Membranen und ihre Polarisierbarkeit schädigen oder daß die Membranen vom Strom gleichsam durchschlagen werden. Die Ansicht erhält eine Stütze durch die Angaben von Bethe und Toropoff[6]), die bei ihren physikalischen Modellversuchen die Eigenschaften ihrer Membranen bei längerer Durchströmung verändert fanden in dem Sinne, daß „die ionensiebartigen Eigenschaften sich bei Kollodium und Pergament mit der Zunahme der angelegten Spannung verschlechtern, bei Gelatine dagegen verbessern" (l. c. S. 711).

Wenn nun durch meine Versuche wieder die biologische Deutung an Stelle der physikalischen tritt und sich, wie ich hoffe, behauptet, so steht diese Anschauung doch ganz auf dem Boden der Polarisations-

[1]) H. Munk, Über die galvan. Einführung differenter Flüssigkeiten in dem menschl. lebenden Organismus. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1873, S. 241. Derselbe, Die kataphorischen Wirkungen des elektr. Stromes, ebd. S. 505.

[2]) A. Belouss, Untersuchungen über den Einfluß von Elektrolyten auf die elektr. Leitfähigkeit und die Polarisation der tier. Haut. Arch. f. d. ges. Physiol. **162**, 507. 1915.

[3]) M. Gildemeister, Elektrotechn. Ztschr. Heft 38. 1919.

[4]) Gildemeister u. Kaufhold, Über das elektr. Leitungsvermögen der überlebenden menschl. Haut. Arch. f. d. ges. Psychol. **179**, 154. 1920.

[5]) Kaufhold, Über das elektr. Leitungsvermögen der menschl. Haut. Arch. f. Physiol. 1919, S. 182.

[6]) Bethe und Toropoff, Über elektrolytische Vorgänge an Diaphragmen. Zeitschr. f. physikal. Chemie **88**, 686.

theorie und mehr noch der Membrantheorie. Schädigung und Heilung erscheinen gerade bei der Zellreizung nur als die höheren Grade von Erregung und Beruhigung. Es kann zunächst dahingestellt bleiben, ob die eintretende Änderung der Membranpermeabilität als die primäre, die Erregung nach sich ziehende Wirkung oder nur als eine Folge und ein Symptom der Erregung zu bewerten ist.

Als Gründe für meine Anschauung führe ich an:

I. Der Erfolg mechanischer und elektrischer Einwirkungen auf den Hautwiderstand stimmt in allen Einzelheiten überein; er ist also auch einheitlich zu erklären.

II. Die Wiederkehr derselben Wirkungen faradischer und galvanischer Ströme bei der lokalen vasomotorischen und der lokalen galvanischen Reaktion erfordert eine gemeinsame Deutung.

III. Der Befund an der Leiche ist kein Gegengrund, da das lange Überleben der Epidermiszellen auch durch andere Erfahrungen sichergestellt ist und da auch die losgelöste Epidermis unzweifelhafte Reizsymptome (Aktionsströme) zeigt.

Diese drei Thesen sind im folgenden zu erörtern:

I. Gleichartigkeit und Summation mechanischer und elektrischer Reize.

Wie Gaertner zeigte, kann der Widerstand der menschlichen Haut durch den galvanischen Strom bis auf $^1/_{30}$ des Anfangswertes herabgesetzt werden; der Grad der Widerstandsverminderung hängt von Intensität und Dauer des Stromes ab, ihr Sitz ist die Epidermis. Setzt man statt galvanischen Strom mechanisches Reiben, so bleiben die Sätze sonst unverändert. Daß Gaertner dieselben Widerstandsänderungen auch an der vom Körper losgetrennten Epidermis findet, ist eine erwünschte Ergänzung unserer bisher nur indirekten Beweisführung. Meinerseits kann ich hinzufügen, daß auch die innerhalb weniger Minuten sich vollziehende Rückbildung bei schwacher Reizung und die stunden-, ja tagelang anhaltende Nachwirkung bei starker Reizung für beide Reizarten gemeinsam ist. Die nahe Verwandtschaft galvanischer und mechanischer Reizung zeigt folgender Versuch.

Hat man durch Messungen des Widerstandes bei verschiedenen Spannungen für ein Individuum beispielsweise festgestellt, daß bei einer Spannung von 2 Volt der Widerstand auch bei langer Durchströmung unverändert bleibt, bei einer niedrigeren langsam infolge Polarisation zunimmt, bei einer höheren abnimmt, und prüft nun in derselben Weise an mechanisch gereizten Hautstellen, so findet man außer dem von vornherein herabgesetzten Widerstand, daß nun schon bei 2 Volt oder weniger der Widerstand immer weiter abnimmt und die Widerstandsabnahme bei 3 Volt und mehr viel rascher und stärker geschieht als vorher. Es könnte sein, daß dies nur eine Folge der durch das Haut-

reiben vermehrten Stromstärke wäre, daß also die Wirkung des galvanischen Stromes der Stromstärke genau parallel ginge oder erst von einer bestimmten Stromstärke einsetzte. Dies ist aber nicht der Fall. Zur Kontrolle vergleiche man die Stromwirkung an einer mehr trockenen und einer gut befeuchteten Haut. Trotzdem nach Befeuchtung der Widerstand von vornherein ungefähr ebensoviel niedriger ist wie nach mäßigen Reiben, bleibt hier die Spannung, bei der der Umschlag von Widerstandszunahme während der Durchströmung zu Widerstandsabnahme erfolgt, nahezu unverändert. Umgekehrt tritt die Widerstandsabnahme an trockener Haut bei höherer Spannung (4—6 Volt) schon bei einer Stromstärke (z. B. $6 \cdot 10^{-6}$ A) ein, die geringer ist, als die noch nicht reizende Stromstärke an befeuchteter Haut bei 2 Volt Spannung (z. B. $20 \cdot 10^{-6}$ A). Sogar wenn nach einer mechanischen Reizung der Widerstand allmählich wieder den Anfangswert erreicht hat, bleibt noch einige Zeit eine Nachwirkung darin kenntlich, daß nun durch galvanischen Strom der Widerstand leichter und rascher herabgesetzt werden kann.

Wie aus diesem Versuch hervorgeht, abgesehen von dem weiter aufzuklärenden Einfluß von Stromstärke und Spannung, erfährt ein galvanischer Strom durch die Wirkung und Nachwirkung mechanischer Reizung eine Unterstützung, die sich einer physikalischen Deutung entzieht, physiologisch aber als Summation und Erregbarkeitssteigerung verständlich ist. Mechanische und galvanische Wirkung sind so gleichartig, das sie sich leicht addieren. Bei der mechanischen Wirkung kann es sich um eine „kataphoretische" Wirkung nicht handeln. Was beiden gemeinsam ist, ist der durch Reiz entstehende Erregungsvorgang.

II. Zeitlicher Verlauf der Zellerregung.

Wie schon erwähnt, übertrifft auch bei der direkten vasomotorischen Reizwirkung der galvanische Strom weitaus den faradischen. Hier ist vom Standpunkt der Reiztheorie auf die Reihe: markhaltige Nervenfaser, marklose Nervenfaser, quergestreifter (Frosch-, Kröten-)Muskel, glatter Muskel, Nervenzentren zu verweisen, um daran zu erinnern, daß je nach der Natur der erregbaren Gebilde „Momentanreize" oder „Zeitreize" besser wirken. Ähnlich wie etwa ein degenerierender Muskel nach Nervendurchtrennung für den galvanischen Reiz, aber nicht für den faradischen erregbar ist, verhalten sich die Hautzellen, die in ihrer Undifferenziertheit und in der Trägheit ihrer langdauernden Reaktion an der untersten Stufe der Reihe stehen. Je träger die Reaktion, um so länger die Nutzzeit. So kann es nicht mehr überraschen, wenn es bei der Reizung der Hautzellen nicht auf die Steilheit des Stromanstieges, sondern wesentlich auf die Dauer des Stromes ankommt. Ein Gleichgewicht zwischen der Reizwirkung des Stromes und der entgegengesetzt gerich-

teten Kompensation oder „Akkommodation“ (Nernst), die wohl nicht nur physikalisch als Ausgleich von Polarisation und Diffusion zu fassen ist, stellt sich hier erst innerhalb vieler (15—20) Minuten einigermaßen ein. Es ist dies, nach der Ausdrucksweise der früheren Autoren, das je nach der Stromstärke verschieden hohe „relative Minimum“ des Hautwiderstands oder bei maximaler Stromstärke das endgültige, nicht weiter zu beeinflussende „absolute Minimum“. In Gestalt einer Kurve, den Widerstand als Ordinate, die Zeit als Abszisse aufgetragen, ist das Absinken des Widerstands während einer langdauernden Durchströmung anfangs steil und nähert sich immer mehr der Parallelen. Umgekehrt geschieht auch die Wiederzunahme des Widerstands nach Beendigung des Reizes, die Rückbildung zur Norm zunächst rasch und dann immer langsamer. Der zwischen relativem Minimum und Anfangswert in der Mitte liegende Widerstandswert (Halbwert) wird in etwa $^1/_5$ der Zeit erreicht, die zur vollen Rückbildung erforderlich ist.

Wir haben in diesem Verlaufstypus, möchte ich meinen, die allgemeine Gesetzmäßigkeit vor uns, daß die Gegenkräfte gegen die durch den Reiz hervorgerufene Störung des Gleichgewichts um so größer sind, je weiter der jeweilige Zustand vom Gleichgewicht entfernt ist. Wenn wir denselben Verlauf in dem Anwachsen der Empfindungsstärke mit der Reizstärke (Webersches Gesetz) oder in dem Absinken einer Netzhautnacherregung, wie es die Verschmelzungsfrequenz zu messen erlaubt, wiederfinden, so bestärkt uns das in dem Glauben, daß wir es hier mit einer ganz allgemeinen Gesetzmäßigkeit zu tun haben, die nur in unserem Falle besonders leicht meßbar ist und zu der ja auch physikaliche (Pendel) und physikalisch-chemische (chemische Massenwirkung) Analogien vorliegen.

Nachdem Erregungsdauer, Summationszeit und Nutzzeit der Zellerregung festgestellt sind, wäre es von Interesse, auch die Latenzzeit kennen zu lernen. Hier zeigt sich eine scheinbare Abweichung zwischen vasomotorischer und galvanischer Reaktion, die aber nur darauf beruht, daß die galvanische Reaktion die genauere Messung gestattet. Deutliche Widerstandsänderungen entstehen nach schwacher und kurzdauernder Durchströmung schon dann, wenn Farbänderungen noch nicht bemerkbar sind, und halten nach stärkerer Reizung länger an als die Farbänderung, was zu der Hoffnung berechtigt, daß es der galvanischen Beobachtungsmethode gelingt, Zelländerungen nachzuweisen, die sonst der Beobachtung entgehen. Während für die Reizröte charakteristisch ist, daß sie oft eine Latenz von 5 oder 10 Sekunden hat und danach langsam ihren Höhepunkt erreicht, findet man solche Latenz und langsamen Anstieg mit der galvanischen Methode niemals. Bei der vasomotorischen Reaktion gibt also die Länge der Latenz, die ja bei sehr warmer Haut fehlen kann, nicht den Verlauf der Zellerregung unmittelbar an, sondern nur die Zeit, welche die gebildeten Stoffwechselprodukte

brauchen, um in genügender Konzentration zu den Capillaren zu diffundieren und sie zur Erschlaffung zu bringen. Die beiden zwischen Erregung und sichtbarem Erfolg eingeschalteten Glieder, Diffusionszeit und Latenzzeit der Capillarendothelien, fallen bei der galvanischen Messung weg. Freilich ist auch die letztere Methode noch nicht so fein ausgebildet, daß nicht die ersten beiden Sekunden nach dem Reiz der Ablesung entgingen. Innerhalb dieser Zeit ist ein Anstieg wahrscheinlich. Immerhin ist die Raschheit des Reaktionseintritts gegenüber der Langsamkeit des Reaktionsverlaufs beachtenswert.

Recht deutlich wird das gleichartige Verhalten der vasomotorischen und galvanischen Reaktion in der Sonderstellung, welche Handflächen und Fußflächen gegenüber den anderen Hautstellen einnehmen. Wie ich früher zeigte, ist das „mechanische Nachröten" auch an der Handfläche, an der es als fehlend galt, unter geeigneten Bedingungen (sehr warme Hand oder langdauernder Druck) vorhanden. Ähnlich ist die von manchen Autoren aufgestellte Behauptung, daß bei galvanischer Durchströmung an Hand- und Fußflächen der Widerstand zu-, an anderen Hautstellen abnehme, nicht ganz genau, wie schon Jolly bekannt war. So deutlich zunächst der Gegensatz ist, so kommt doch sowohl bei den gewöhnlichen Hautstellen meist eine absinkende „Ruhekurve" zum Vorschein bei Anwendung von Strömen unterhalb 2—1 Volt Spannung, als wird auch eine galvanische Reizung der Handinnenfläche mit Widerstandsherabsetzung und Hautrötung deutlich, wenn man Ströme von größerer Spannung, etwa 20—30 Volt, verwendet. Es besteht demnach bei jeder galvanischen Durchströmung ein von der unmittelbar einsetzenden Polarisation zu scheidender Einfluß, der mit einem der metallischen Polarisation ähnlichen Zeitverlauf den scheinbaren Widerstand steigert, und ein entgegengesetzter Einfluß der Reizwirkung; vom Verhältnis beider Faktoren hängt es ab, welcher Erfolg eintritt. Die vasomotorische und galvanische Reizreaktion ist also an der palmaren und plantaren Epidermis qualitativ gleich der an den übrigen Hautstellen, nur von geringerer Empfindlichkeit, was sich aus der Dicke der Hornschicht und der Abstumpfung durch häufige starke Reize verstehen läßt. Die verschiedene Empfindlichkeit einer weichen, geschonten und einer harten schwieligen Hand in ihrer galvanischen Reaktion ist leicht festzustellen.

Allgemein scheint die individuell so verschiedene Hautempfindlichkeit in der vasomotorischen und galvanischen Reaktion parallelen Ausdruck zu finden.

So bestätigen und ergänzen die Erscheinungen der lokalen galvanischen Reaktion die aus der lokalen vasomotorischen Reaktion hergeleiteten Schlüsse. Beide Reaktionen zusammen geben ein Bild vom Verlauf der Zellerregung und sind Ausdruck eines und desselben, nur nach zwei Indikatoren beurteilten Geschehens.

III. Überleben der Hautzellen.

Die Gärtnerschen Feststellungen der Widerstandsänderungen an der Leiche hatten seinerzeit die ursprüngliche Reiztheorie beseitigt, da der Gedanke eines sich darin äußernden Zellenlebens und Überlebens gar nicht aufgetaucht war. Inzwischen sind aber von mehreren Seiten her Belege für ein langes Überleben der Haut erbracht. Zwar ist die Beobachtung, daß am frischrasierten Kinn einer männlichen Leiche die Haare noch nachzuwachsen scheinen, als Schrumpfung der Haut mit passivem Vortreten der Haarbälge deutbar, doch lassen die Erfahrungen der Chirurgen über Hauttransplantation keinen Zweifel übrig. Hier ist namentlich der von Wentscher[1]) erhobene Befund anzuführen, daß transplantierte Hautstücke selbst dann noch durch das Auftreten von Kernteilungsfiguren ihre Lebensfähigkeit zeigen, wenn sie, unter bestimmten Kautelen, nach der Loslösung 7 oder 14 Tage, in einem Falle sogar 3 Wochen, aufbewahrt waren. Sehr deutlich sind die Befunde Wallers[2]), der an losgelösten Hautstückchen vom Frosch, Kaninchen, Katze oder Mensch Hautströme nach faradischer Reizung, Aktionsströme, von ihm Flammströme genannt, bis zu 10 Tagen nach der Lostrennung der Haut nachweisen konnte. So steht nichts im Wege, auch an der Leiche die Widerstandsänderungen nach mechanischer und elektrischer Reizung als Lebenserscheinungen der überlebenden Haut aufzufassen. Die Ansicht wird bestärkt durch die Reversibilität dieser Widerstandsänderung, wie ich durch zwei Zahlenbeispiele zeigen möchte (s. S. 257 u. 258).

Die Tabellen zeigen in der Abnahme des Widerstandes (Zunahme der Stromstärke) die galvanische und mechanische Reizwirkung, in der Wiederzunahme des Widerstandes die allerdings unvollständige Erholung oder Beruhigung und, beim Vergleich von Nr. IV und III, Nr. X und VI, die nach unvollkommener Restitution zurückbleibende Erregbarkeitssteigerung. Die weitere Fortführung solcher Versuche mit genauer Ausbildung der Meßmethode und Berücksichtigung der erheblichen individuellen Verschiedenheiten wäre pathologisch nicht ohne Interesse zur Kenntnis der Nekrobiose. Freilich ist gerade an der Leiche reversible Reizwirkung und irreversible Schädigung besonders nah verknüpft. Ist doch die Permeabilitätszunahme absterbender Zellen bekannt, ohne daß hieraus, etwa wie bei der Totenstarre des absterbenden Muskels, auf eine letzte supravitale Erregung geschlossen zu werden pflegt; gekochte und in Verwesung begriffene Haut hat einen Widerstand von der Größenordnung des Wechselstromwiderstandes. Auch für gerichtsärztliche Beurteilung könnten solche Messungen unter Umständen von Vorteil sein.

[1]) Wentscher, Zieglers Beiträge z. path. Anat. u. allg. Pathol. **24**, 101, 1898.

[2]) A. D. Waller, On skin currents Proceed. Roy. Soc. 1901 u. 1902 **68**, 480, **69**, 511, **70**, 374.

Versuch vom 12. IV. 21. Pathol. Inst. Beginn 12 Uhr mittags. Männliche magere Leiche. Exitus vor 17 Stunden, 11. IV. 7 Uhr abends, an Tuberkulose, Zimmertemperatur 15° C.

A. Galvanische Reizung.

Dauernde Durchströmung mit 6 Volt Spannung. Gelatineelektroden auf linkem Unterarm. Ablesungen in Grad ($1° = 10^{-6}$ A) alle 10 Sekunden.

I.	II.	III.	IV.	V.
14	22	27	28	27
18	26,5	32	37	36
21	28,5	35	42	41,5
22,5	30	36,8	45	45
24	31,5	38	47	47
25,2	33	39,5	5 Min. Pause	49
26,8	34,1	40,7		51
28	35,1	42		53
28,9	36	43		54,7
29,6	37	43,8		56,5
30,5	37,9	44,8		58,2
31,5	38,8	46		59,9
32,5	39,7	47		61,2
1 Min. Pause	1 Min. Pause	48,2		63
		49,1		64,6
		50		66
		50,5		67,1
		51,2		68,1
		52		69
		53		70,1
		53,8		1 Min. Pause
		54,2		
		55		
		56		
		5 Min. Pause		

VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.
48	49	52	54,5	42	56
58	58	61	64,5	55	65
61,5	63	65,5	68	62	70
64,5	65,5	68,2	71	66	73,2
66,2	67,8	70,2	73,5	69,2	76,5
68	69,8	72,2	75,5	72	78,5
70	71,5	74,2	77,3	74,5	81
1 Min. Pause	1 Min. Pause	1 Min. Pause	5 Min. Pause	1 Min. Pause	

B. Mechanische Reizung.

Gelatineelektroden auf rechtem Unterarm. Meßstrom von 4 oder 6 Volt Spannung wird jeweils nur so lange geschlossen als zur Ablesung erforderlich.

4 V: 6°
6 V: 14°

Reiben der Kathodenstelle mit dickem Papier.

4 V: 30°
6 V: 65° (schon während der Ablesung steigend).

Reiben der Anodenstelle,
6 V: ?
4 V: 80° (sehr rasch steigend)
nach $^3/_4$ Minuten 67°,
„ $1^1/_2$ „ 58°,
„ 3 „ 49°,
„ 6 „ 43°.

Auf Grund der aufgestellten und erörterten drei Thesen kommen wir zu dem Schluß: Die als Wirkung galvanischer und faradischer Ströme eintretenden Widerstandsänderungen der Haut sind gleichartig den Änderungen bei mechanischer Reizung, gleichartig den Erscheinungen bei der lokalen vasomotorischen Reaktion und gleichartig an lebender und überlebender Haut und sind als Reizerscheinungen der lebenden Epithelzellen zu deuten.

Hier ergeben sich zwei Konsequenzen, die nur kurz angedeutet seien, für die Deutung der Verschiedenheit von Anoden- und Kathodenwirkung und für die Deutung der für die einzelnen Individuen verschiedenen Widerstandsverhältnisse.

Während die Wirkung der Voltaschen Alternative auf die stromverstärkende Wirkung der Polarisationsströme zurückführbar ist, erscheint die stärkere Reizwirkung der Kathode auf die Haut, die sich schon in der Empfindung von Jucken und Brennen äußert, nun als ein Sonderfall der von Muskel- und Nervenreizung bekannten Gesetzmäßigkeit. Hier sind die von A. Belouss[1]) auf S. 514 seiner Arbeit abgebildeten Kurven ohne weiteres als Paradigmata zu verwerten. Wenn Belouss die Amplituden der Stromschwankungen größer findet bei Verwendung von $CaCl_2$ als Elektrodenflüssigkeit, so erklärt sich das nun, wie auch schon Höber[2]) annimmt, als eine membranverdichtende Wirkung der Calciumionen, die iontophoretisch bei einsteigendem Strome in die Haut eingeführt werden. Vielleicht geben die Hautzellen ein neues geeignetes Objekt für die Untersuchung der elektrischen Reizwirkung und der mit ihnen verbundenen chemischen Wirkungen [Bethe][3]). Auch die Befunde von Galeotti[4]), Bayliss[5]) und A. Schwartz[6]) stehen hiermit im Zusammenhang.

[1]) A. Belouss, Untersuchungen über den Einfluß von Elektrolyten auf die elektrische Leitfähigkeit und die Polarisation der tierischen Haut. Arch. f. d. ges. Physiol. **162**, 507, 1915.

[2]) Höber, Zur physikalischen Chemie der Erregung und der Narkose. Zeitschr. f. Elektrochemie Bd. **22**, 296, 1916.

[3]) A. Bethe, Nervenpolarisationsbilder und Erregungstheorie, Arch. f. d. ges. Physiol. **183**. 289, 1920.

[4]) Galeotti, Zeitschr. f. physik. Chemie, **49**, 542, 1904.

[5]) Bayliss, Biochem. Zeitschr. **11**, 226, 1908.

[6]) A. Schwartz, Über die Abhängigkeit der elektrischen Eigenschaften der Froschhaut von der Beschaffenheit der daran angrenzenden Medien und vom Nervensystem. Arch. f. d. ges. Physiol. **162**, 547, 1915.

Was die alten klinischen Erfahrungen über die individuellen Verschiedenheiten des elektrischen Widerstandes anbetrifft[1]), so erscheinen sie nun durch die physiologische Deutung, als Symptome einer verschieden lebhaften Zelltätigkeit beurteilt, in neuem Lichte. Die charakteristischen Erscheinungen des herabgesetzten Widerstandes bei Basedowscher Krankheit und der Widerstandserhöhung bei Myxödem lassen sich als Symptome des dort abnorm lebhaften, hier abnorm trägen Stoffwechsels verstehen, besonders wenn wir die bei Basedow bestehende Neigung zum „Dermographismus" heranziehen und den Befund, daß außer dem abnorm niedrigen „Anfangswiderstand" und „relativem Minimum" auch die Zeit, innerhalb deren der Anfangswiderstand zum relativem Minimum abfällt, ungewöhnlich kurz gefunden ist[2]) und der kleine Widerstand während der ersten „variablen" Periode des Stroms für die verschiedenen Individuen nicht erheblich abweicht. Die Untersuchung der individuellen Leitfähigkeitsunterschiede von dem hier gegebenen Standpunkt aus wäre ein Thema für weitere Arbeit.

Beziehung der Widerstandsänderung zu den Eigenströmen der Haut.

Dieselben mechanischen, thermischen, chemischen und elektrischen Einwirkungen, die zu lokalen Widerstandsherabsetzungen der Haut führen, rufen auch Eigenströme der Haut hervor. Auf solche Hautströme stieß ich bei meinen Beobachtungen, wenn ich ohne exosomatische Stromquelle den empfindlicheren Galvanometer ($1° = 10^{-7}$ A) verwendete; doch habe ich diese Befunde nicht weiter verfolgt, da sich bereits in der Literatur zahlreiche Angaben über Hautströme tierischer und menschlicher, im Zusammenhang mit dem Körper belassener oder losgelöster Haut finden, die sich in unserem Sinne verwerten lassen. Die ersten eingehenden Untersuchungen stammen von Dubois-Reymond, der freilich, durch seine physikalische Theorie an der Deutung verhindert, zu dem Schlusse kommt, daß er sich jeder weiteren Erörterung über diese dunklen Erscheinungen enthalte, indem er sich wiederholt bescheide, sich in dem Labyrinth der menschlichen Hautströme zurechtzufinden[3]). Besonders wichtig sind für uns die „Ungleichzeitigkeitsströme", die er an der Froschhaut beschreibt, wobei der zuletzt angelegte Ableitungsbausch sich positiv verhält gegenüber dem zuerst angelegten und der Strom sich innerhalb weniger Minuten verliert. Den Befund würden wir jetzt als „Demarkationsstrom" erklären, der durch die von Dubois-Reymond benutzte Ableitungsflüssigkeit

[1]) Vgl. Schnyder, Leitungswiderstand des menschlichen Körpers, Zeitschr. f. Elektrother. 1899 und Zanietowski in Boruttau-Mann, Handb. II, **1**, 10—15.

[2]) S. L. Mann in Boruttau, Handb. II, **1**, 403—406.

[3]) E. Dubois-Reymond. Unters. über tier. Elektr. II, **2**, 274.

(gesättigte Kochsalzlösung) verursacht ist und aufhören muß, wenn auch die später berührte Hautstelle gleich stark geschädigt ist. Die für Dubois-Reymond unerwartete Gleichartigkeit der Wirkung von Kochsalzlösung, allerlei anderen Salzlösungen, Säuren und Alkalien, die auf die Haut gepinselt wurden, wird biologisch verständlich. Hier registrieren wir seine Bemerkungen, daß die Hautströme an gekochter und faulender Haut fehlen, an Fröschen in schlechtem Ernährungszustand schwächer sind und an Fröschen, deren Hautoberfläche durch Benetzung mit Kochsalzlösung unwirksam gemacht war, wiederholt hervorgerufen werden können, wenn die Tiere sich inzwischen einige Zeit im Wasser aufgehalten hatten. Aus der letzten Bemerkung geht die Reversibilität einer nicht zu heftigen Salzwirkung hervor. Weiter ist zu erinnern an die Untersuchungen über Haut- und Schleimhautströme von Engelmann[1]), Hermann[2]), Hermann und Luchsinger[3]), Bach und Oehler[4]) und Biedermann[5]). Ohne daß wir hier referieren können, sei, unter Verweisung auf die Zusammenstellung und Diskussion, die Biedermann[6]) gegeben hat, nur entnommen, daß die elektromotorischen Erscheinungen sich durch direkte mechanische und elektrische Einwirkung deutlich beeinflußt zeigen. Die Streitfrage, ob die Erscheinungen auf die Sekretionsströme der Haut- und Schleimhautdrüsen zurückzuführen sind, oder ob daneben auch der Zustand der nicht drüsigen Epithelzellen, auf die es uns ankommt, maßgebend ist, wird entschieden durch die Untersuchungen von Reid und von Waller an drüsenfreien Hautstücken. Reid[7]) benutzt als Objekt die Haut und die den Kropf auskleidende Innenhaut von Tauben, Waller[8]) die Haut von Frosch, Katze und Mensch, wobei er auch Stücke mit abgeschabtem Unterhautgewebe, die mikroskopisch drüsenfrei waren, untersucht. Beide finden unabhängig von einander als Erfolg einer Reizung durch Induktionsschläge deutliche Aktionsströme, von Waller Flammströme („blaze-currents") genannt, und lokalisieren sie in den lebenden, nicht verhornten Epithelzellen. Reid erwähnt die beträchtliche Dauer der elektromotorischen Veränderung als „Nachwirkung" der Reizung, Waller, der sie nicht erwähnt, bildet die graphisch registrierten Kurven seiner mit dem Saitengalvanometer abgeleiteten Flammströme ab, aus

[1]) Engelmann, Arch. f. d. ges. Physiol. **6**, 46.

[2]) Hermann, Ibid. **17**, 27 u. 58.

[3]) Hermann und Lachsinger, Ibid. **18**, 460.

[4]) Bach u. Oehler, Ibid. **22**, 33.

[5]) Biedermann, Ibid. **54**, 209 und Sitzungsber. d. Wien. Akad. **86** und **94**, III. Abt.

[6]) Biedermann, Elektrophysiologie, Jena 1895, **1**, 392—438.

[7]) Reid, Elektromotive phenomena in non-secretory epithelia, Journ. of physiol. **16**, 360.

[8]) Waller, On skin currents III. Proc. Roy. Soc. London, **70**, 374.

denen hervorgeht, daß selbst nach einem einzigen Induktionsschlag der Ausschlag unter Umständen erst nach über 10 Minuten zur Basislinie zurückkehrt (l. c. Abb. 2 S. 377). Nehmen wir hinzu, daß nach Waller die Erscheinung streng lokal beschränkt, mit Polarisationsströmen nicht zu verwechseln ist und an gekochter und faulender Haut fehlt, so lassen die Daten zur Genüge erkennen, daß wir es bei diesen Hautströmen, deren Deutung als Reizsymptom nicht zweifelhaft ist, mit einem Gegenstück der durch lokale Reizung entstehenden Widerstandsänderungen zu tun haben. Diese Aktionsströme der Epithelien stehen zu der lokalen galvanischen Reaktion im selben Verhältnis wie die Sekretionsströme der Schweißdrüsen zur psychogalvanischen Reaktion. Die bei den mechanischen und chemischen Einwirkungen entstehenden Hautströme wären nach der üblichen Nomenklatur als Demarkationsströme zu bezeichnen, aber da sie bei nicht zu heftiger Einwirkung ebenfalls, wenn auch nach langer Zeit, reversibel sind, ist eine scharfe Trennung zwischen Ruheströmen und Aktionsströmen oder, nach neuerer Bezeichnung, Bestandströmen und Antwortströmen ebenso wenig möglich, als bei der lokalen galvanischen Reaktion zwischen Reizung, Schädigung und Absterben immer scharf zu trennen war. Wie schon Biedermann[1]) hervorhebt, ist sogar bei den Muskelströmen die Scheidung schwierig, erst recht aber handelt es sich bei den Epithelströmen, ähnlich wie bei den pflanzlichen elektrischen Erscheinungen, um ein für „Ruhe" und „Tätigkeit" im Grunde gleichartiges, mehr quantitativ verändertes chemisches Geschehen, das von elektrischen Erscheinungen begleitet ist.

Ist die Beziehung zwischen Hautströmen und Widerstandsänderungen unzweifelhaft, so kann es sich doch nicht um eine unmittelbare Beziehung handeln, wie schon auf S. 244 auseinandergesetzt ist. Es ist aber nun möglich, das Bindeglied zu nennen, das zwischen beiden Erscheinungsreihen vermittelt. Erinnern wir an die Versuche Höbers[2]) über den Einfluß der verschiedenen Salze und Ionen auf Aktions- und Demarkationsströme des ausgeschnittenen Muskels, so leuchtet das Gemeinsame dieser Befunde hervor: Es handelt sich um rascher oder langsamer, mehr oder weniger vollständig reversible Permeabilitätsänderungen von Zellmembranen.

Es genügt, auf die Darlegungen Höbers[3]) über die Permeabilität der Zellen und die Theorien der Permeabilität (l. c. Kap. VIII) hinzuweisen, besonders auf die Abschnitte „Permeabilität und Funktionszustand" und „Mechanismus der Permeabilitätsänderungen" (l. c. S. 438—445),

[1]) Biedermann, Elektrophysiologie, **1**, 392.

[2]) R. Höber, Arch. f. d. ges. Physiol. **106**, 599, und Zeitschr. f. allg. Physiol. **10**, 173.

[3]) R. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe 1914, und: Zur physikalischen Chemie der Erregung und der Narkose. Zeitschr. f. Elektrochemie **22**, 296. 1916.

sowie auf seine Erörterungen von Membrantheorie, Ruhestrom und Aktionsstrom (l. c. Kap. XII), um zu zeigen, welchen Wert die Bernsteinsche Membrantheorie[1]) für das Verständnis auch unserer Befunde hat, die dadurch den größeren Zusammenhang gewinnen.

Physiologisches Übersichtsbild.

Versuchen wir das theoretische Gesamtbild zu entwerfen, das sich unter Verwertung der Membrantheorie ergibt, so erscheinen allgemein Aktionsstrom und Zunahme der Membranpermeabilität und elektrischen Leitfähigkeit als innerlich verknüpfte Äußerungen einer Erregung. Die Impermeabilität der Plasmahaut, die im Ruhezustand den Verlust löslicher Zellsubstanzen in die Umgebung verhindert und die zelleigene Elektrolytzusammensetzung des Zellinnern ermöglicht, freilich auch das Eindringen von Nährstoffen wie Zucker und Aminosäuren ausschließt, wird bei Bedarf, unter den beschleunigten und vermehrten Umsetzungen des Reizzustands, zeitweilig zur Abgabe von Verbrauchs- und Aufnahme von Ersatzstoffen verändert. Da die Plasmahaut nicht ein festes, mikroskopisch abzugrenzendes Gebilde ist, sondern ein veränderlicher Bestandteil der lebenden Zelle, vielleicht nur durch Oberflächenwirkung, durch größere Konzentration der die Oberflächenspannung herabsetzenden Stoffe an der Berührungsfläche von Außen- und Innenflüssigkeit entstanden, so bietet die Annahme ihrer Veränderlichkeit keine Schwierigkeit; im Gegenteil werden sich Veränderungen in der Zelle und Umgebung in der Beschaffenheit der Membran ausdrücken müssen, wie auch umgekehrt Veränderungen der Membran eine Rückwirkung auf das Zellinnere ausüben. Wird durch Membranverdichtung wie in der Narkose die Permeabilitätszunahme verhindert, so kann auch die Erregung sich nicht entfalten. Da es in der Eigenart der ruhenden Membran liegt, als „Ionensieb" zu wirken, sei es infolge ihrer Struktur, sei es auf Grund verschiedener Löslichkeiten und Wanderungsgeschwindigkeiten, so ist sie der Sitz einer elektrischen Doppelschicht und eines Potentialsprungs; sobald aber das Ionensieb im Reizzustand grobporiger oder durch Schädigung und Verletzung zerstört wird, können an dieser Stelle die entgegengesetzten Ladungen sich ausgleichen und wird von den Oberflächen anderer ruhender Membranen ein Strom zu dieser Stelle fließen. Auch solche Oberflächenänderungen, wie wir sie an Amöben in der Herabsetzung der Oberflächenspannung und dem Ausfließen von Pseudopodien erkennen können, mögen, zumal sie mit Nahrungsaufnahme zusammenhängen, mit partiellen lokalen Permeabilitätsänderungen der Oberflächenschicht einhergehen.

Wenn ursprünglich Bernstein zur Erklärung der Aktionsströme reversible Permeabilitätsänderungen postulierte, so gehen wir jetzt den

[1]) I. Bernstein, Elektrobiologie, Braunschweig 1912.

umgekehrten Weg, indem wir nachgewiesene reversible Permeabilitätsänderungen als Symptom und Indikator einer Erregung, allgemeiner ausgedrückt, eines Reizzustandes ansehen, das anderen Symptomen, wie Aktionsstrom, Sauerstoffverbrauch, Kohlensäureproduktion, Milchsäurebildung, Wärmeentwicklung, Capillarerweiterung, Bewegung, Empfindung, Sekretion an die Seite zu stellen ist und das auch dort etwas über den Funktionszustand des reizbaren Gebildes auszusagen gestattet, wo andere Beobachtungsmöglichkeiten nicht oder schwerer zugänglich sind. Um aus einem Symptom einen Schluß ziehen zu können, müssen wir den Wert der einzelnen Symptome gegeneinander abschätzen, wobei sich zeigt, daß etwa erhöhter Sauerstoffverbrauch und vermehrte Wärmebildung eines gereizten Muskels die Zuckung einige Zeit überdauern, also längere Zeiten für den Ablauf der Erregung angeben, oder daß an Reflexzentren nach einem ersten scheinbar wirkungslos vorübergegangenen Reiz ein zweiter gleicher Reiz Erfolg hat und so durch eine Nachwirkung die erste, sonst nicht sichtbare Erregung angezeigt wird („unterschwellige" Erregung mit Summation). Soviel sich bis jetzt beurteilen läßt, scheint die Permeabilitätsänderung ein recht empfindlicher Indikator auch noch für kleine Spuren und Rückstände einer Reizung zu sein.

Erscheinen nunmehr Hautströme und Widerstandsänderungen beide als Reizsymptome, ähnlich wie die Befunde Hermanns über die Widerstandsänderungen an Muskeln und Nerven und über Elektrotonus und Polarisierbarkeit in solchen Zusammenhang zu bringen sind, so ist damit der Begriff der Zellerregung, den ich zunächst aus dem vasomotorischen Symptom der Capillarerweiterung gefolgert hatte, fester fundiert. Freilich stehen wir da vor Lebewesen des Organismus, die für die gewöhnliche Betrachtung stumm bleiben, während sie für die elektrische Methode etwas von ihrem Eigenleben verraten, und stehen vor einer Erregungsform, die von dem gewohnten Erregungsablauf bei Muskeln und Nerven deutlich abweicht. So unscharf ist die Grenze zwischen Erregung und Ruhe einerseits, zwischen Erregung und Entzündung andererseits, daß man, von der üblichen Betrachtungsweise ausgehend, eher von verschiedenen Stoffwechsel- und Funktionsgraden oder von Tonusschwankungen sprechen würde. Noch mehr als die glatten Muskeln und die Drüsenepithelien sind diese Epithelzellen autonom, von Nerven unabhängig und undifferenziert. Trotzdem zeigt, wie schon eingangs erwähnt, ihr Erregungsverlauf Analogieen zu dem Verlauf psychophysischer Erregungen. Gerade durch ihre Undifferenziertheit ist diese Form von Zellerregung die Basis für die sich spezialistisch höher differenzierenden erregbaren Gebilde, Muskeln und Nerven, deren fast ausschließliche Betrachtung in der Reizphysiologie für manche Zwecke nützlich, für andere aber einseitig ist. Es gilt, die Reizgesetze quantitativ an

diesem neuen Objekt festzustellen und mit den von anderen Objekten bekannten Gesetzmäßigkeiten zu vergleichen. Und vielleicht ist es an diesem ungewöhnlich langsamen Erregungsablauf eher möglich, Einzelheiten festzuhalten, die sich bei dem raschen Verlauf der Muskel- und Nervenerregung der Beobachtung entziehen. So läßt sich vielleicht erkennen, wann eine schon bestehende Permeabilitätszunahme eine folgende Reizung begünstigt und eine größere Labilität schafft (gesteigerte Erregbarkeit und Summation) und wann sie umgekehrt mit Ermüdung und refraktärem Verhalten einhergeht, je nachdem der Grad der Membrandurchlässigkeit noch dem Ruhezustand näher steht oder die maximale Durchlässigkeit schon nahezu oder ganz erreicht hat. Oder es gelingt, etwas zu erfahren über die Natur der Gegenkräfte, durch deren Wirkung der Erfolg der galvanischen Reizung sich mit der Dauer des Stromes nicht beliebig weiter verstärkt, sondern bei einem gewissen Gleichgewichtszustand, der an das „allonome Gleichgewicht" E. Herings erinnert und dem „relativen Minimum" der Elektrodiagnostik entspricht, Halt macht (Nernstsche „Akkommodation").

Physikalisches Übersichtsbild.

Betrachten wir das Ergebnis unserer Untersuchungen mehr nach seiner physikalischen Seite, so läßt sich vielleicht nun ein, wenn auch nur skizzenhaftes Übersichtsbild geben über den Verlauf der Ereignisse, die sich an das Durchleiten eines elektrischen Stromes durch den Körper anschließen. Diesen Verlauf möchte ich in fünf Stadien trennen.

1. Stadium. Unmittelbar nach Stromschluß findet eine freie Wanderung oder Verschiebung der Ionen statt. Daß der Widerstand der Membranen in die Leitung eingeschaltet ist, stört zunächst nicht, solange die Zeit klein ist im Verhältnis zu der zwischen zwei Membranen liegenden Strecke und der gesamten Membranfläche. Wie bei jeder Leitung hängt der Widerstand ab von Querschnitt und Länge der durchströmten Elektrolytenstrecke, also vom Durchmesser und Abstand der auf die Haut aufgesetzten Elektroden, und ferner von der Leitfähigkeit der Hornschicht. Kapazität im Sinne eines Kondensators kann dabei vernachlässigt werden. Dieses außerordentlich kurze Stadium des geringen Widerstands (einige hundert Ohm) wird gemessen durch Kondensatorentladung, Duboissche Fallkugel oder Wechselstrom hoher Frequenz.

2. Stadium. Bald aber kann die freie Wanderung nur noch durch die Zellzwischenräume stattfinden und macht sich der Widerstand der Membranen bemerkbar. Zur schematischen Vereinfachung sei hier abgesehen von der Natur der „Membranen" und von der Zahl der hintereinander zu passierenden Zellagen und sei die, nicht zutreffende, Annahme gemacht, daß die Membranen völlig impermeabel seien. (Für

welche Ionen etwa die Membranen durchlässig sind, für welche nicht, und wie verschieden sich die Membranen der einzelnen Zellarten verhalten mögen, sind Fragen, die hier zunächst außer Acht bleiben). Es kommt zu einer Ionenanhäufung an den Membranen (Änderung der Ionenkonzentration, Nernst). Der Zellinhalt nimmt trotz seines Gehalts an freien Elektrolyten an der Ladungsübertragung nicht mehr teil, die nur noch auf dem Wege der mit Flüssigkeit gefüllten interzellularen Räume geschieht. Die Ansammlung einer Ionenart an einer Seite der Membran verhindert andere entgegengesetzt geladene Ionen, am Elektrizitätstransport teilzunehmen, indem sie diese durch elektrostatische Anziehung auf der anderen Seite der Membran festhält (Ausbildung der elektrischen Doppelschicht), und es entwickelt sich eine Diffusionstendenz, die einen Strom nach der entgegengesetzten Richtung schickt (Polarisation und elektromotorische Gegenkraft). Der so zustandekommende hohe (Gleichstrom-)Widerstand ist schon großenteils innerhalb der ersten tausendstel Sekunden erreicht („Anfangszacke" von Garten und Piper, Messungen mit dem Helmholtz-Pendel von Gildemeister) und nimmt dann noch einige Zeit mit immer geringerer Geschwindigkeit zu, am längsten an Hand- und Fußinnenfläche („Ruhekurve"). In dieses Stadium des zunehmenden Widerstandes, der ja ganz überwiegend in der Haut lokalisiert ist, fällt schon die Reizung der Nerven und quergestreiften Muskeln, die, wie bekannt, am promptesten auf Momentanreize ansprechen, woraus sich die Beobachtung von Dubois-Bern erklärt, daß es bei der galvanischen Erregbarkeitsprüfung am Menschen nicht allein auf die abgelesene M. A.-Zahl, sondern wesentlich auf die Voltzahl ankomme, da die Reizung in die „variable Periode" des Stromes falle[1]).

3. Stadium. Als Folge der Ionenanhäufung und als Reaktion hierauf kommt es zu einer biologischen Änderung der Membranbeschaffenheit. Das „Ionensieb" wird gleichsam durchlöchert, mit gröberen Poren durchlässiger; der Zellinhalt kann am Ionentransport teilnehmen und die polarisatorische Gegenkraft nimmt ab. Dies geschieht schon in den ersten hundertstel Sekunden (Gärtner fand den Unterschied des Widerstandes bei $^1/_{25}$ und $^1/_4$ Sekunden geschlossenem Strom nicht beträchtlich) und geht dann mit abnehmender Geschwindigkeit verschieden lange Zeit weiter. Es ist das Reizstadium des abnehmenden Widerstands.

---

[1]) Die Gefährlichkeit der Sinusströme erklärt sich aus ihrer flacheren Kurvenform und aus der ungleichen Nutzzeit von Nerven und Herzmuskel; dadurch kann der, in die Nerven einschleichende, Strom im Körperinnern eine schädigende, Herzflimmern verursachende Stärke erreichen, bevor er noch, wie sonst bei faradischen Stromzacken, durch heftige motorische und sensible Wirkungen unerträglich geworden ist.

4. Stadium. Die Reizwirkungen, welche die Membran durchlässiger machen, und die Gegenkräfte physikalischer Art, welche die Diffusion befördern, und biologischer Art, welche die Membran restituieren und verdichten, halten sich die Wage (allonomes Gleichgewicht, Akkommodation). Dieses Gleichgewicht und Stadium des gleichbleibenden Widerstands erreichen die einzelnen erregbaren Gebilde in sehr verschieden langer Zeit, die motorischen Nerven vermutlich in einer Zeit, wo die Epithelzellen noch im zweiten Stadium begriffen sind. Weiterhin hängt die Zeit von der Stromstärke ab.

5. Stadium. Nach Öffnen des Stromes treten die Gegenwirkungen in Kraft, die nun, je nachdem, wie stark die Reizung war und ob sie innerhalb der Regulationsgrenze blieb oder nicht, zu einer rascheren oder langsameren, völligen oder unvollkommenen Restitution führen im Stadium des wieder zunehmenden Widerstands.

Es ist klar, daß dieses Bild noch manches Hypothetische enthält. Doch scheint es mir als erste Übersicht und als Grundlage zu weiterer Prüfung nicht ohne Wert.

Klinische Anwendungen und Ausblicke.

Für die medizinische Praxis geben die Untersuchungen, soviel ich sehe, eine Aussicht nach zwei Richtungen.

Nach der üblichen Betrachtungsweise ist die Haut mechanische Schutzdecke des Körpers, Sinnesorgan, Sekretionsorgan und Organ zur Regulierung der Körpertemperatur. Wenn nun aber der Blick geschärft wird für das Eigenleben der Epidermiszellen, denen man die mechanische Schutzfunktion zuzuschreiben gewohnt war, so ist das dem Kliniker gewiß willkommen, der seit langem die merkwürdigen individuellen Empfindlichkeitsunterschiede der Haut beachtet, konstitutionell bedingte Unterschiede, wie sie sich im Verhalten der Haut gegenüber äußeren Reizen, eingenommenen Medikamenten oder allerlei Krankheiten äußern. Insbesondere dem Dermatologen ist die Haut mit ihren „Idiosynkrasieen" immer mehr ein Beispiel geworden, an dem sich die moderne Lehre von Immunität, Anaphylaxie, Allergie bewährt. Für ihn verspricht die verhältnismäßig einfache und weiter auszubauende Methode, die mit elektrischen Messungen in das Leben der Hautzellen hineinleuchtet, einen Weg zur Funktionsprüfung der Haut.

Durch ihre Teilnahme an Allgemeinerkrankungen, die sich durch Hautausschläge dokumentiert, zeigt aber die Haut auch ihre Bedeutung für den Gesamtorganismus; als einziger kleiner Kern der alten Ansicht von dem nach außen Ableiten und dem nach innen Schlagen von Krankheiten scheint sich zu bewähren, daß der auf die Krankheit reagierenden Haut eine wichtige Rolle für die Produktion von Schutzstoffen zukommt. So wäre dem in seiner Lebendigkeit erwiesenen Epidermis-

epithel neben seiner mechanischen eine chemische Schutzfunktion zuzusprechen. Ist es demnach auch dem inneren Mediziner erwünscht, einen Einblick in die individuelle Eigenart der Epidermisreaktionen zu gewinnen, so wird andererseits das Verhalten der Hautzellen ein leichter zu kontrollierendes Muster für das Verhalten von Körperzellen im allgemeinen, an dem die Probleme der „Zellerregung" und die damit zusammenhängenden der Entzündung, Pathobiose und Nekrobiose, Degeneration und Regeneration zu bearbeiten sind. Was seinerzeit für die lokale vasomotorische Reaktion ausgeführt wurde, gilt auch für die lokale galvanische Reaktion, daß sie als kleines Paradigma für die Beurteilung von Allgemeinveränderungen durch „Protoplasmagifte", Proteinkörper, anaphylaktische und Bakteriengifte, Organextrakte und „Pyretika" Anhaltspunkte gibt. Es sei etwa an die Betrachtungen von Weichardt über „unspezifische Leistungssteigerung" und „Protoplasmaaktivierung" und von Bier über Heilentzündung und Heilfieber erinnert. So bieten sich Aussichten, die wohl dazu ermutigen können, den hier eingeschlagenen Weg weiter zu verfolgen.

Zusammenfassung.

Auf Grund der Untersuchungen über lokale vasomotorische Reaktion, die zu der Annahme einer physiologischen Gewebsreizung oder „Zellerregung" geführt hatten, wird die Frage gestellt, ob sich derartige Änderungen des Gewebsstoffwechsels auch auf elektrischem Wege nachweisen lassen, und in positivem Sinne entschieden. Die elektrische Leitfähigkeit der Haut für Gleichstrom wird durch mechanische und andere Reizung auf das Doppelte, Zehnfache bis Dreißigfache gesteigert.

Auf Grund der Gildemeisterschen Untersuchungen über den erheblichen Unterschied zwischen dem kleinen wahren Ohmschen Widerstand, der durch hochfrequenten Wechselstrom gemessen wird, und dem großen scheinbaren Gleichstromwiderstand, der durch Hautpolarisation erklärt wird, wird die Frage gestellt, ob bei der durch Hautreizung bewirkten Abnahme des Gleichstromwiderstands auch der Wechselstromwiderstand abnimmt. Dies ist nicht der Fall. Die angewendete Methode ist empfindlich genug, um andeutungsweise 2 Ohm, mit Deutlichkeit 5 Ohm betragende Widerstandsänderungen nachzuweisen. Durchfeuchtung einer trockenen Haut setzt ihren Widerstand auch für Hochfrequenzstrom um 20—50 Ohm herab.

Da es sich somit bei der reversiblen Abnahme des Widerstands für Gleichstrom nicht um Durchfeuchtung, elektrolytisch oder elektroendosmotisch bewirkte oder auf Gefäßerweiterung beruhende Verbesserung des Leitungsweges handelt, ist die Erklärung die gleiche, die für die Schwankungen der Leitfähigkeit bei der psychogalvanischen und

neurogalvanischen Reaktion gegeben ist (Zangger-Aebly, Gildemeister, Schwartz), nämlich eine reversible Abnahme der Polarisierbarkeit und der ihr zu Grunde liegenden Undurchlässigkeit der Zellmembranen.

Lokale galvanische, psychogalvanische und neurogalvanische Reaktion erweisen sich als Sonderfälle der allgemeinen Gesetzmäßigkeit, daß mit einer Reizung eine Änderung der Membranpermeabilität einhergeht. Die Befunde werden verständlich auf Grund der Bernstein-Höberschen Membrantheorie und stützen ihrerseits diese Anschauung.

Der Zusammenhang zwischen Hautströmen („Aktions"- und „Ruhe"-strömen) und Widerstandsänderungen wird dargelegt.

Während die psychogalvanische und neurogalvanische Reaktion auf der durch Nervenreiz erregten Drüsentätigkeit beruht, ist die durch direkte Reizung erzeugte lokale galvanische Reaktion nicht nervös bedingt, streng auf den unmittelbar gereizten Bezirk beschränkt und ist eine Reaktion der Epithelzellen der Epidermis.

Sie findet sich auch an der Leiche in den ersten Tagen post mortem, was die Überlebensdauer und Absterbeerscheinungen der Hautzellen zu untersuchen ermöglicht und unter Umständen einen Anhalt für gerichtsärztliche Beurteilung gibt.

Ähnlich wie der mechanische Reiz wirken chemische, thermische und elektrische Reize. Lokale Chloroformwirkung setzt im Gegenteil die Leitfähigkeit der Haut anfänglich herab (Kolloidverdichtung der Plasmahaut in der Narkose). Für die chemischen Reize kommen bei gleichzeitiger Durchströmung auch die kataphoretischen Ionenwirkungen in Betracht. Von den elektrischen Reizen ist der faradische schwach wirksam, unwirksam noch in einer für die Empfindung lästigen Stärke, der galvanische stark wirksam; seine Wirksamkeit beginnt bei einer Stromstärke, die für Hautrezeptoren, Nerven und Empfindung indifferent ist und auch keine Hautrötung hervorruft.

Stärke und Dauer der Reaktion hängen außer von der Stärke des Reizes in hohem Grade von der individuell verschiedenen und zeitlich wechselnden Empfindlichkeit (Erregbarkeit) der Hautzellen ab. An der Größe und Dauer der Leitfähigkeitsänderung läßt sich der Verlauf der Hautreizung verfolgen. Damit ist ein neues Objekt für die Untersuchung der elektrischen Reizgesetze gegeben.

Die Erregung der Hautzellen setzt sofort mit einer Latenzzeit unterhalb 2 Sekunden ein und hat eine ungewöhnlich lange Dauer, lange Nutzzeit und Summationszeit. Ihr Erregungstypus zeigt die Eigenschaften der Erregung glatter Muskeln, nur in noch höherem Grade, und hat einige Analogien zum Verhalten der corticalen Erregungen.

Lokale galvanische und lokale vasomotorische Reaktion sind verschiedenartiger Ausdruck desselben Zellgeschehens.

Zellularphysiologisch erscheint damit der Begriff der Zellerregung und der mit ihm zusammenhängende Begriff der Dauerregung deutlicher geklärt.

Auch zellularpathologisch ist der Begriff einer individuell verschiedenen und chemisch beeinflußbaren Zellerregbarkeit von Wichtigkeit.

Da die altbekannten Erfahrungen der Elektrotherapie und Elektrodiagnostik über die Leitfähigkeitsänderungen während der Dauer einer Durchströmung sich nun als biologisch, nicht physikalisch bedingt erklären, gewinnen die klinischen Erfahrungen über die individuellen und für manche Krankheiten charakteristischen Verschiedenheiten des elektrischen Widerstandes neues Interesse (Basedow und Myxödem).

Es zeigt sich ein Weg zu einer klinisch anwendbaren Funktionsprüfung der Haut.

Die Befunde sind verwertbar für die Kenntnis der Zusammenhänge und Übergänge von Erregung, Entzündung und Absterben und für die Lehre von den, beispielsweise durch Proteinkörper hervorgerufenen, lokalen und generellen Reizerscheinungen und entzündlichen Veränderungen.

(Aus dem Physiologischen Institut Zürich.)

Die Wasserstoffionenkonzentration als Regulator der Atemgröße.

Von

Dr. **Alfred Fleisch,**

Assistent des Institutes.

(Eingegangen am 13. Mai 1921.)

Das Interesse, das dem regulatorischen Agens der Atemgröße entgegengebracht wurde, war seit Jahrzehnten ein sehr großes. Aber die nähere Charakterisierung dieses Agens hat unter den einzelnen Forschern zu eklatanten Widersprüchen geführt. Die älteste Anschauung, die von Rosenthal[1]) verfochten wurde, bezeichnet den Mangel an Sauerstoff als den Erreger der Atmung. Pflüger[2]) lieferte dann den Nachweis, daß eine Verstärkung der Atmungstätigkeit sowohl durch Verminderung des Sauerstoffgehaltes als auch durch eine Vermehrung des Kohlensäuregehaltes des Blutes erzeugt werden könne. Zur Erklärung der paradoxen Tatsache, daß der Mangel eines Stoffes — nämlich der Mangel an Sauerstoff — eine erregende Wirkung ausüben solle, stellte Pflüger die Hypothese auf, daß nicht der Sauerstoffmangel als solcher die dyspnoëtische Verstärkung der Atmung erzeuge, sondern daß bei Sauerstoffmangel eine Anhäufung von Produkten unvollkommener Oxydation stattfinde, und daß diese Produkte die unmittelbare Ursache der Dyspnöe seien.

Diese Anschauung Pflügers blieb im wesentlichen jahrzehntelang bestehen. Einzig darin fand eine Weiterentwicklung statt, daß die Bedeutung der Kohlensäureanhäufung im Blute immer mehr in den Vordergrund rückte. So widerlegte Miescher[3]) die Ansicht Rosenthals, wonach der Sauerstoffmangel erregend auf die Atmung wirken sollte. Nach Miescher ist der CO_2-Partiardruck im Atemzentrum der Faktor, durch welchen normaliter die Lungenventilation bestimmt wird. Mie-

[1]) J. Rosenthal, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1864 u. 1865; Die Atembewegungen usw. Berlin 1862.

[2]) E. Pflüger, Über die Ursache der Atembewegungen, sowie der Dyspnöe und Apnöe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **1**, 61. 1868.

[3]) F. Miescher-Rüsch, Bemerkungen zur Lehre von den Atembewegungen. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1885, S. 355.

scher wies auch auf die Empfindlichkeit des Atemzentrums in bezug auf den Kohlensäuregehalt der Respirationsluft hin. Diese Beobachtung wurde von allen folgenden Untersuchern bestätigt. So fand Zuntz[1]), daß die Atemgröße bei einer geringen Beimengung von Kohlensäure zur Respirationsluft stark ansteigt. Erst bei großen Dosen Kohlensäure (bei Kaninchen über 15%) sinkt die Atemgröße infolge Narkose der nervösen Zentren. Im Gegensatz dazu haben Änderungen des O_2-Gehaltes der Inspirationsluft zwischen 12,5 und 60% nur einen geringen Einfluß auf die Atemgröße. Die Funktion der Kohlensäure als Regulator der Atmung wurde weiter erhärtet durch Fredericq[2]), Mosso[3]) und Hougardy[4]). Fredericq erzeugte echte Apnöe durch gekreuzte Zirkulation. Wenn das eine Tier künstlich ventiliert wurde, so trat beim anderen Apnöe auf. Fredericq maß dabei die Gasspannung des Blutes und fand, daß die CO_2-Spannung in Apnöe auf weniger als die Hälfte absinken konnte. Hougardy konnte durch intravenöse Injektion von CO_2-bindenden Substanzen wie NaOH und Na_2CO_2 (nicht aber NaCl oder $NaHCO_3$) eine kurz dauernde Apnöe erzeugen. Dabei wurde die Verminderung der CO_2-Spannung tonometrisch festgestellt. Das gleiche Resultat erzielte Mosso durch intravenöse Injektion von Soda. Die resultierende Apnöe dauerte $2^1/_2$ Minuten. Mosso stellte ferner fest, daß durch Auswaschen der Kohlensäure aus dem Blute durch forciertes Atmen ebenfalls Apnöe erzeugt werden kann.

Eine genauere Präzisierung über die Rolle der CO_2 bei der Atmung wurde durch Haldane und Priestley[5]) gegeben, indem diese Autoren sich dank ihrer neuen Methode auf exakte Analysen der Alveolarluft stützen konnten. Haldane und Priestley stellten fest, daß jedes Individuum einen bestimmten unter normalen Verhältnissen konstanten CO_2-Partiardruck in den Alveolen besitzt, und daß dieser alveoläre CO_2-Druck auch bei variierendem Atmosphärendruck konstant bleibt. Von ihnen wurde zum erstenmal die enorme Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber CO_2 nachgewiesen. Bei einem Anstieg der alveolären CO_2-Spannung um nur 0,2% einer Atmosphäre wurde nämlich die Lungenventilation während der Ruhe verdoppelt. Während der Muskelarbeit fanden sie den alveolären CO_2-Druck etwas erhöht und die Lungenventilation dementsprechend vergrößert. Haldane und Priestley

[1]) N. Zuntz, Über die Bedeutung des Sauerstoffmangels und der Kohlensäure für die Innervation der Atmung. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1897. S. 379.

[2]) L. Fredericq, Sur la cause de l'apnée. Arch. de biol. **17**, 561. 1901.

[3]) A. Mosso, L'acapnie produite par les injections de soude dans le sang. Arch. ital. de biol. **42**, 186. 1904. **40**, 1. 1903; **41**, 138. 1904.

[4]) A. Hougardy, Apnée par injection intraveneuse de soude chez le chien et le lapin. Arch. internat. de physiol. **1**, 17. 1904.

[5]) Haldane and Priestley, The regulation of the lung-ventilation. Journ. of physiol. **32**, 225. 1905.

konnten den Satz aufstellen, daß die Regulation der Alveolarventilation normaliter ausschließlich vom CO_2-Druck im Atemzentrum abhängig sei. Immerhin beobachteten sie, daß bei einem Sinken des O_2-Druckes in der Inspirationsluft unter 13% einer Atmosphäre das Atemzentrum durch den Sauerstoffmangel erregt wird, wobei die alveoläre CO_2-Spannung fällt.

Boycott und Haldane[1]) studierten sodann diese Erregung des Atemzentrums durch O_2-Mangel eingehender. Sie vertraten die Ansicht, daß diese Hyperpnöe nicht unmittelbar die Folge von O_2-Mangel sei, da diese Hyperpnöe einige Zeit braucht, um sich zu entwickeln, und noch tagelang bestehen bleiben kann, nachdem der O_2-Mangel beseitigt ist. Nach der Ansicht dieser Autoren ist die Hyperpnöe wahrscheinlich bedingt durch Milchsäure und andere Substanzen, die infolge O_2-Mangel gebildet werden und welche den gleichen Einfluß auf das Atemzentrum haben wie CO_2, so daß weniger Kohlensäure notwendig ist zur Erregung des Zentrums. Da die Kohlensäure in ihrer Wirkung auf das Atemzentrum durch andere Säuren z. B. Milchsäure ersetzt werden kann, so scheint den Autoren der Schluß vernünftig, daß die Wirkung auf das Atemzentrum durch die gesamte Acidität des Blutes bedingt ist; eine Auffassung, die in der Folgezeit wiederholt unterstützt wurde[2]).

Winterstein[3]) versuchte den Nachweis zu erbringen, daß nicht die CO_2 als solche, sondern lediglich die C_H des Blutes die Regulierung der Atmung besorge. Zu diesem Zwecke durchströmte er 4—8tägige Kaninchen mit sauerstoffgesättigter Ringerlösung, die dauernd Apnöe erzeugte. Beim Durchströmen mit sauerstoffarmer Lösung dauerte die Apnöe weiter und die Reflexerregbarkeit verschwand. Wenn der Durchspülungsflüssigkeit hingegen 2—3 Volumprozent CO_2 beigemischt war, so trat rhythmische Atmung auf. Da auch $^1/_{1000}$ n-Salzsäure erregend auf das Atemzentrum wirkte, so schließt Winterstein, daß es die H-Ionenkonzentration des Blutes sei, die die Regulierung der Atmung besorgt.

Die Beweiskraft der Wintersteinschen Versuche wurde von Laquer und Verzár[4]) bestritten. Nach den Berechnungen dieser Au-

---

[1]) Boycott u. Haldane, The effects of low atmospheric pressures on respiration. Journ. of physiol. **37**, 355. 1908.

[2]) J. M. H. Campbell, C. G. Douglas, J. S. Haldane andF. G. Hobson, The response of the respiratory centre to carbon acid, oxygen and hydrogen ion concentration. Journ. of physiol. **46**, 301. 1913; T. H. Milroy, Changes in the Hydrogen ion concentration of the Blood produced by pulmonary ventilation. Quarterly journ. of experim. Physiol. **8**, Nr. 2 u. 3, S. 141. 1914.

[3]) H. Winterstein, Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **138**, 167. 1911; Zentralbl. f. Physiol. **24**, 811. 1910.

[4]) E. Laquer u. F. Verzár, Über die spezifische Wirkung der Kohlensäure auf das Atemzentrum. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **143**, 395. 1911.

toren ist nämlich die C_{H^+} der von Winterstein verwendeten $^1/_{1000}$ n-Salzsäurelösung etwa 60 mal größer als die C_{H^+} der 2—3 proz. CO_2-Lösung. Laquer und Verzár wiederholen die Versuche von Winterstein und finden, daß die $^1/_{1000}$ n-Salzsäurelösung trotz ihrer 60 mal größeren C_{H^+} oft versagt, wenn die Kohlensäure wirksam ist. Ebenso versagt Essigsäure oft, oder ihre Wirkung tritt erst verspätet ein, obwohl ihre C_{H^+} 3—10 mal größer ist als die C_{H^+} der verwendeten CO_2-Lösung. Laquer und Verzár ziehen daraus den Schluß, daß die CO_2 eine spezifische Wirkung auf das Atemzentrum besitze, da sie selbst bei neutraler, ja sogar leicht alkalischer Reaktion eine Wirkung auszuüben vermag.

Es ist somit die Frage, ob die Kohlensäure oder die C_{H^+} des Blutes der chemische Regulator der Atmung sei, noch nicht entschieden. Dementsprechend haben Hasselbalch und Lundsgaard[1]) versucht, dem Problem näherzukommen. Sie bestimmten an Kaninchen auf elektrometrischem Wege die C_{H^+} des Blutes, ferner die CO_2-Spannung der Alveolarluft und die alveolare Ventilation. Durch CO_2-Inhalation stieg die alveolare Ventilation, und es zeigte sich, daß das Steigen der Ventilation gewöhnlich parallel geht mit einem Anstieg der C_{H^+} des Blutes. In einem Versuche blieb bei einer Einatmung eines Gasgemisches von 1,05% CO_2-Gehalt die alveolare CO_2-Spannung konstant infolge sehr starker Ventilation. Da dabei aber die C_{H^+} des Blutes und ebenso die Ventilationsgröße anstiegen, nehmen die Autoren als wahrscheinlich an, daß die C_{H^+} das regulatorische Agens der Atmung sei. Immerhin betrachten sie den sicheren Entscheid, ob die CO_2 oder die C_{H^+} der wirksame Faktor sei, noch nicht als erbracht.

In einer weiteren Arbeit hat Hasselbalch[2]) das Problem von einer anderen Seite erfolgreich in Angriff genommen. An Menschen wurde eine bestimmte Diät durchgeführt und dabei die C_{H^+} des Harnes und des venösen Blutes und ferner die CO_2-Spannung der Alveolarluft gemessen. Dabei ergab sich u. a. das interessante Resultat, daß die reduzierte C_{H^+} (bei 40 mm CO_2-Spannung) des Blutes bei Fleischdiät größer ist als bei vegetabilischer Diät ($p_{H^+} = 7{,}33$ bei Fleischdiät gegen 7,42 bei vegetarischer Diät). Die alveoläre CO_2-Spannung ist nun aber bei Fleischdiät geringer (38,9 mm) als bei vegetarischer Diät (43,3 mm). Dadurch kommt es zu der von Hasselbalch beobachteten Tatasche, daß die C_{H^+} des Blutes bei der alveolären CO_2-Spannung gemessen bei Fleischdiät und vegetarischer Diät fast genau dieselbe ist. Die Reizbarkeit des Atemzentrums wird dabei als konstant gefunden. Hasselbalch schließt

---

[1]) K. A. Hasselbalch u. Ch. Lundsgaard, Blutreaktion und Lungenventilation. Skand. Archiv f. Physiol. **27**, 13. 1912.

[2]) K. A. Hasselbalch, Neutralitätsregulation und Reizbarkeit des Atemzentrums in ihren Wirkungen auf die Kohlensäurespannung des Blutes. Biochem. Zeitschr. **46**, 403. 1912.

aus diesen Untersuchungen, daß unter allen Umständen die CO_2 durch ihren Säurecharakter auf das Atemzentrum incitierend wirkt, und daß die Lungenventilation u. a. als Mittel dazu verwertet wird, eine Norm für die C_H des Blutes aufrecht zu erhalten.

Dadurch ist der Nachweis erbracht, daß durch die Atmung eine Konstanterhaltung der C_H des Blutes bewirkt wird. Winterstein[1] suchte weiter nach direkten Beweisen dafür, daß die Änderungen in der Stärke der Lungendurchlüftung auf Änderungen der C_H und nicht solcher der CO_2-Spannung beruhen. Winterstein registrierte an mit Chloralhydrat tief narkotisierten Kaninchen die Atmung und bestimmte die C_H elektrometrisch mit der Apparatur von Michaelis. Im weiteren wurde die ungefähre CO_2-Spannung des Blutes bestimmt, indem 8 ccm Blut mit 1 ccm Hirudinlösung und 1 ccm Luft in eine Spritze aufgesogen und durchgemischt und die Luft nachher analysiert wurde. Um Änderungen der C_H und der CO_2-Spannung des Blutes zu bewirken, injizierte Winterstein in die Vena jugularis innerhalb 1—2 Minuten 10—15 ccm Säure in der Konzentration von $^n/_{10}$ bis $^n/_{20}$ in physiologischer Kochsalzlösung. Die verwendeten Säuren waren Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure und Kohlensäure. Es ergab sich dabei, daß die bei Säureinjektion zu beobachtende Steigerung der Lungenventilation stets mit einer gleichsinnigen Änderung der C_H des Blutes einhergeht, während die CO_2-Tension sich ungleichmäßig verhält, indem diese bei Säureinjektion meistens, aber durchaus nicht immer, geringer wird.

Die zitierten Untersuchungen von Hasselbalch und von Winterstein bilden gewichtige Argumente dafür, daß die C_H das regularische Agens der Atmung sei.

Ein weiteres Argument für die Richtigkeit dieser Auffassung bilden die folgenden Versuche, bei denen durch intravenöse Säurezufuhr ein Steigen der Ventilationsgröße und der C_H des arteriellen Blutes erzeugt wurde. Besondere Beachtung wurde dabei der Bestimmung der CO_2-Spannung im arteriellen Blute gegeben. Das Vorgehen von Winterstein mit rascher intravenöser Injektion von Säure schien mir wenig günstig, da durch diese plötzlich in die Blutbahn eingeführte große Säuremenge die heterogensten Reize ausgelöst werden müssen. So beobachtete ich bei anderer Gelegenheit, daß bei mittelstark narkotisierten Kaninchen die intravenöse Injektion von 5 ccm $^1/_6$ g-Mol primärem Phosphat zu

---

[1]) H. Winterstein, Neue Untersuchungen über die physikalisch-chemische Regulierung der Atmung. Biochem. Zeitschr. **70**, 45. 1915. Daselbst Besprechung der neueren Literatur. Vgl. ferner: H. Winterstein, Die Reaktionstheorie der Atmungsregulation. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 293. 1921. Ältere Literatur bei C. G. Douglas, Die Regulation der Atmung beim Menschen. Ergebn. d. Physiol. **14**, 338. 1914.

intensiven Zuckungen des Tieres führte, die zweifellos als Schmerzreaktion zu deuten waren. Aus diesem Grunde wählte ich eine schwache Säure, die im Verlauf von etwa einer Stunde ganz langsam infundiert wurde.

Methodik.

Mit Urethan schwach narkotisierte Kaninchen werden tracheotomiert. Im Beginne des Experimentes wird unter normalen Bedingungen die Ventilationsgröße pro 15 Sek., die CO_2-Spannung und die $C_{H\cdot}$ im arteriellen Blute gemessen. Danach wird während längerer Zeit (etwa 1 Stunde) eine sehr langsame intravenöse Dauerinfusion von primärem Natriumphosphat in die Vena jugularis ausgeführt. Die Ventilationsgröße wird dabei hin und wieder bestimmt. Nach etwa einer Stunde wird wiederum, wie im Beginn des Experimentes, die Ventilationsgröße, die CO_2-Spannung und die $C_{H\cdot}$ im arteriellen Blute gemessen.

Für die Registrierung der Ventilationsgröße atmen die Tiere durch ein Atemventil, das In- und Exspirationsluft trennt. Die Exspirationsluft von 15 Sek. wird von Zeit zu Zeit über Wasser (unter Innehaltung des hydrostatischen Druckes Null) aufgefangen und gemessen.

Für die Dauerinfusion von Säure wurde primäres Natriumphosphat gewählt, einmal weil Natriumphosphate im Blutserum vorhanden sind und andererseits weil das primäre Phosphat, welches sich im Blute teilweise zu sekundärem Phosphat umwandelt, mit diesem ein Puffergemisch bildet, das die $C_{H\cdot}$ des Blutes aufrecht zu erhalten bestrebt ist. Dies erschien wünschenswert, weil die Konzentration des normaliter stark wirksamen Puffergemisches des Blutes $\frac{CO_2}{NaHCO_3}$ durch die Einführung des sauren Phosphates reduziert wird. Eine gute Pufferung des Blutes ist aber vorteilhaft, damit kleine Schwankungen in der intravenösen Säurezufuhr direkt vor der Bestimmung der CO_2-Spannung und der $C_{H\cdot}$ diese Werte nicht merklich beeinflussen. Primäres Natriumphosphat ist auch wegen seiner mäßig sauren Reaktion ($p_{H\cdot}$ = etwa 4,5) für eine intravenöse Infusion geeigneter als eine starke Säure. Die Konzentration des NaH_2PO_4 ist mit $^1/_6$ g-Mol so gewählt, daß der osmotische Druck ungefähr gleich demjenigen des Blutes ist. Die im Verlauf von einer Stunde infundierte Menge betrug 10—15 ccm der $^1/_6$ g-Mol-Lösung. Dabei ist zu berücksichtigen, daß von dieser Menge während der verhältnismäßig langen Zeitdauer des Experimentes ein Teil, der allerdings nicht bestimmt wurde, durch die Nieren ausgeschieden wird.

Die Bestimmung der CO_2-Spannung des arteriellen Blutes wurde mit dem Mikrotonometer von Krogh[1]) ausgeführt, bei welcher Methode einige Kubikzentimeter Blut für eine Bestimmung genügen, indem der Gasaustausch nur mit einer kleinen Gasblase von großer spezifischer Oberfläche stattzufinden hat. Da Hirudin für mich unerhältlich war, mußte ich als gerinnungshemmende Substanz Natriumoxalat verwenden. Dieses wurde als 2 proz. Lösung direkt in die Arterienkanüle in solchem Strome geleitet, daß dem aus der Carotis austretenden Blut etwa 5—10% der Natriumoxalatlösung zugesetzt wurde. Auf diese Weise gelang es ziemlich gut, zu frühe Gerinnung zu verhindern. Bei länger dauerndem Abklemmen der Schlauchleitung zum Tonometer trat hingegen gewöhnlich Gerinnung auf. Nach der Vorschrift von Krogh war das Tonometer während des Gasaustausches in ein Wasserbad von 38° untergetaucht, und das zur Gasblase strömende Blut war ebenfalls auf dieser Temperatur gehalten.

[1]) A. Krogh, Some New Methode for the Tonometric Determination of Gas-Tensions in Fluids. Skand. Archiv f. Physiol. **20**, 259. 1908; On Micro-Analysis of Gases. Skand. Archiv f. Physiol. **20**, 279. 1908.

Für die Bestimmung der C_{H^+} des arteriellen Blutes verwendete ich die von Hasselbalch[1]) eingeführte Methode, wonach die C_{H^+} aus der freien und der gebundenen CO_2 berechnet wird nach der Gleichung

$$p_{H^+} = p_{k_1} + \log \frac{[\text{Bicarbonat}]}{[CO_2]}.$$

Dabei ist p_{k_1} gleich der Summe aus dem negativen Logarithmus der Dissoziationskonstante der Kohlensäure und dem Logarithmus des Dissoziationsgrades des Bicarbonates. Wenn die CO_2-Spannung p und die Volumprozente der gebundenen CO_2 s bekannt sind, so lautet die Gleichung nach Hasselbalch

$$p_{H^+} = p_{k_1} + \log \frac{s}{\frac{2 \cdot 100 \cdot p \cdot \alpha}{760}} = p_{k_1} + \log \frac{3{,}8 \cdot s}{p \cdot \alpha},$$

wobei α (= 0,511) der Absorptionskoeffizient der Kohlensäure im Blute bei 38° ist. Nach den Untersuchungen von Hasselbalch ändert sich der Wert von p_{k_1} in umgekehrtem Sinne wie die Konzentration des Bicarbonates. Für diese Abhängigkeit hat Hasselbalch eine graphische Darstellung gegeben, aus welcher ich meine Werte für p_{k_1} entnommen habe.

Dieser Berechnungsmodus wurde von Hasselbalch an Hand einer reinen CO_2-Bicarbonatlösung abgeleitet. Nach neuesten Untersuchungen von C. L. Evans[2]) ist aber p_{H^+} im Plasma um 0,3 tiefer als in einer Bicarbonatlösung von gleichem $NaHCO_3$-Gehalt. Diese Differenz wird aber in der Hasselbalchschen Berechnung nach Evans kompensiert, indem Hasselbalch für die Berechnung der freien Kohlensäure die Formel $\frac{2 \cdot p \cdot \alpha \cdot 100}{760}$ verwendet, anstatt $\frac{p \cdot \alpha \cdot 100}{760}$, was richtig sein würde.

Da die Kohlensäurespannung des Blutes in unseren Versuchen sowieso bestimmt werden mußte, war für die Berechnung der C_{H^+} nur noch notwendig, die gebundene Kohlensäure festzustellen. Dies wurde nach der Methode von A. Krogh und G. Liljestrand[3]) ausgeführt unter Verwendung des Mikrorespirationsapparates von Krogh[4]). Für die Austreibung der Kohlensäure aus dem Blute wurde das von Krogh angegebene Salzsäure-Citratgemisch verwendet.

Um die Gerinnung des Blutes bei der Bicarbonatbestimmung zu verhindern, wurde in den für das Blut bestimmten Behälter etwas Natriumoxalat in Substanz (neutral reagierend) gegeben. Blindversuche ohne Blut ergaben, daß durch das Natriumoxalat in Substanz mit Salzsäure-Citratgemisch keine Manometerdifferenz erzeugt wurde.

Die Berechnung der Gesamtkohlensäure geschah nach der korrigierten Formel Kroghs[5]). Von der in Volumprozent gefundenen Gesamtkohlensäure werden die Anzahl Volumprozent der freien Kohlensäure subtrahiert, wodurch die für die Berechnung der p_{H^+} notwendige gebundene CO_2 in Volumprozent erhalten wird.

---

[1]) K. A. Hasselbalch, Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben usw. Biochem. Zeitschr. **78**, 112. 1917.

[2]) C. Lovatt Evans, On a probable error in Determinations by means of the hydrogen electrode. Journ. of physiol. **54**, 353. 1921; The calculation of the hydrogenion concentration of plasma. Physiolog. Society London, 12. March 1921.

[3]) A. Krogh u. G. Liljestrand, Eine Mikromethode zur Bestimmung der Kohlensäure des Blutes. Biochem. Zeitschr. **104**, 300. 1920.

[4]) A. Krogh, Biochem. Zeitschr **62**, 268. 1914 und **66**, 512. 1914.

[5]) A. Krogh, Biochem. Zeitschr. **66**, 512. 1914.

Die Berechnung der freien Kohlensäure führt Hasselbalch in diesem Falle aber nach der richtigen Formel $\frac{100 \cdot p \cdot \alpha}{760}$ aus, wobei p die Kohlensäurespannung und α der Absorptionskoeffizient der Kohlensäure im Blute bei 38° bedeutet.

Experimentelle Resultate.

Nachdem im Kapitel „Methodik" die Durchführung der Versuche beschrieben ist, können wir uns hier darauf beschränken, die Resultate einiger Versuche kurz zu referieren.

Versuch 1 (Tabelle I): Weibliches Kaninchen, 1900 g schwer, mit Urethan subcutan schwach narkotisiert. Das Tier atmet während des ganzen Versuches durch das Atmungsventil. Da dieses einen gewissen toten Raum besitzt, so ist die Kohlensäureabgabe aus den Lungen etwas erschwert. Dies äußert sich darin, daß die Atmung während des ganzen Versuches etwas verstärkt ist. So ist die Ventilationsgröße im Beginn des Experimentes, direkt nach Anschluß an das Atmungsventil, 100 ccm in 15 Sek., nach 45 Minuten hingegen, ohne daß Säure injiziert worden wäre, durchschnittlich 155 ccm. Die Atmungsbehinderung durch den toten Raum und den Widerstand des Ventiles ist wahrscheinlich die Ursache, daß die Wasserstoffzahlen des Blutes in diesem Versuch ziemlich hohe sind.

Die folgende Tabelle I gibt über die Resultate dieses Versuches Aufschluß.

Tabelle I (Versuch 1).

Zeit	Ventilation in 15 Sek.	Zugeflossene Säure in ccm $^1/_6$ g-Mol prim. Phosphat	CO_2-Spannung in mm Hg	Gebundene CO_2 in Volumproz.	$p_{H'}$	$C_{H'}$
$3^h\,35'$	155	0	30,42	30,165	7,3	$0{,}5 \cdot 10^{-7}$
$4^h\,30'$	208	14	25,14	18,07	7,16	$0{,}69 \cdot 10^{-7}$

In Versuch 1 sind im Verlaufe einer Stunde 14 ccm $^1/_6$ g-Mol primäres Natriumphosphat intravenös infundiert worden. Dabei ist die Ventilationsgröße von durchschnittlich 155 ccm in 15 Sek. vor der Säureinfusion auf durchschnittlich 208 ccm während und nach der Infusion gestiegen. Durch die Säureinfusion hat im arteriellen Blute der Carotis eine Abnahme der CO_2-Spannung von 30,42 mm Hg auf 25,14 mm Hg stattgefunden bei gleichzeitiger Zunahme der Ventilationsgröße. Dies deutet darauf hin, daß nicht die CO_2-Spannung des Blutes der Regulator der Atemgröße sein kann.

Wie vorauszusehen war, sinkt infolge der Säureinfusion die Konzentration der im Blute gebundenen Kohlensäure, indem sich das im Blute vorhandene Gleichgewicht

$$NaH_2PO_4 + NaHCO_3 \rightleftarrows Na_2HPO_4 + H_2CO_3$$

nach der rechten Seite verschiebt, wenn primäres Phosphat zugesetzt wird. Die CO_2, die dadurch aus dem Bicarbonat freigemacht wird, verläßt den Körper aber infolge der verstärkten Ventilation.

Während die CO_2-Spannung durch Säureinfusion abnimmt, steigt dadurch die Wasserstoffzahl des Blutes, indem $p_{H'}$ von 7,3 auf 7,16 absinkt. Dieses Resultat kann aber nur so interpretiert werden, daß das regulatorische Agens der Atmung die $C_{H'}$ und nicht die CO_2-Spannung ist.

Versuch 2 (Tabelle II): 2000 g schweres weibliches Kaninchen mit Urethan schwach narkotisiert. Das Tier atmet nur während der Bestimmung der Ventilationsgröße (jeweils 15 Sek.) durch das Atmungsventil, während der ganzen übrigen Zeit frei durch die Trachealkanüle. Eine Kohlensäurestauung im Blute ist somit nicht vorhanden.

Tabelle II (Versuch 2).

Zeit	Ventilation in 15 Sek.	Zugeflossene Säure in ccm $^1/_6$ g-Mol prim. Phosphat	CO_2-Spannung in mm Hg	Gebundene CO_2 in Volumproz.	$p_{H'}$	$C_{H'}$
4h 30′	115	0	27,3	39,65	7,42	$0{,}38 \cdot 10^{-7}$
6h	154	15,0	25,08	27,59	7,32	$0{,}48 \cdot 10^{-7}$

Versuch 2 stimmt in seinem Resultat vollständig mit Versuch 1 überein. Auch hier nimmt infolge der Säureinfusion die CO_2-Spannung im arteriellen Blute ab, während gleichzeitig die $C_{H'}$ im arteriellen Blute ansteigt.

Versuch 3 (Tabelle III): 2000 g schweres Kaninchen, mit Urethan schwach narkotisiert. Das Tier atmet frei durch die Trachealkanüle und nur während der Bestimmung der Ventilationsgröße durch das Atmungsventil.

Tabelle III (Versuch 3).

Zeit	Ventilation in 15 Sek.	Zugeflossene Säure in ccm $^1/_6$ g-Mol prim. Phosphat	CO_2-Spannung in mm Hg	Gebundene CO_2 in Volumproz.	$p_{H'}$	$C_{H'}$
3h 45′	81,5	0	27,65	40,47	7,42	$0{,}37 \cdot 10^{-7}$
4h 55′	101,5	8	25,69	32,7	7,37	$0{,}42 \cdot 10^{-7}$
5h 35′	120,0	17,0	23,1	27,35	7,43	$0{,}44 \cdot 10^{-7}$

In Versuch 3 wurden 3 Serien von Bestimmungen ausgeführt, die erste wie gewohnt vor Beginn der Säureinfusion. Die zweite Serie, 70 Minuten nach der ersten ausgeführt, ergibt bei einer in dieser Zeit zugeflossenen Säuremenge von 8 ccm eine Abnahme der CO_2-Spannung von 27,65 auf 25,69 mm Hg. Die Ventilationsgröße steigt von durchschnittlich 81,5 auf 101,5 ccm in 15 Sek. Dementsprechend steigt auch, wie nach den vorhergehenden Versuchen zu erwarten ist, die Wasserstoffzahl, nämlich von $p_{H'} = 7{,}42$ auf $p_{H'} = 7{,}37$. In den nächsten 40 Minuten fließen noch weitere 9 ccm $^1/_6$ g-Mol primäres Phosphat in das Venensystem. Dadurch verändern sich die gewonnenen Daten noch

weiter in derselben Richtung: Die CO_2-Spannung sinkt weiter auf 23,1 mm, die Wasserstoffzahl steigt auf $p_{H^+} = 7{,}35$ und dementsprechend erhöht sich die Ventilationsgröße auf 120,0 ccm.

Diese drei aufgeführten und noch weitere gleiche Versuche stimmen sämtliche darin überein, daß die Vergrößerung der Lungenventilation einhergeht mit einem Anstieg der Wasserstoffzahl des arteriellen Blutes. Durch die hier angewandten Versuchsbedingungen wurde erreicht, daß die Vergrößerung der Wasserstoffzahl begleitet ist von einer Verminderung der CO_2-Spannung im arteriellen Blute. Da aber Zunahme der Lungenventilation eintritt bei Abnahme der CO_2-Spannung, so kann mit Sicherheit gefolgert werden, daß es nicht die CO_2-Spannung im Blute ist, durch welche die Intensität der Atmung reguliert wird. Das regulatorische Agens des respiratorischen Luftwechsels ist somit die Wasserstoffionenkonzentration im arteriellen Blute bzw. im Atemzentrum.

Zusammenfassung.

Zur Entscheidung der Frage, ob die CO_2 oder die H-Ionenkonzentration (C_{H^+}) des Blutes das regulatorische Agens der Atemgröße darstellt, werden an Kaninchen Versuche ausgeführt mit sehr langsamer etwa 1 Stunde dauernder intravenöser Infusion von primären Natriumphosphat. Vor und nach der Säureinfusion wird die Atemgröße, die CO_2-Spannung und die C_{H^+} des arteriellen Blutes gemessen. Die Bestimmung der C_{H^+} geschieht nach der Methode von Hasselbalch durch Berechnung aus der freien und der gebundenen CO_2 des Blutes.

Sämtliche Versuche ergeben, daß durch die Säureinfusion ein Anstieg der C_{H^+} des arteriellen Blutes bewirkt wird, der begleitet ist von einer Steigerung der Ventilationsgröße. Da die CO_2-Spannung im arteriellen Blute aber gleichzeitig sinkt, so ist damit bewiesen, daß die Atemgröße nicht durch die CO_2-Spannung reguliert wird, sondern daß die C_{H^+} des Blutes bzw. die C_{H^+} im Atemzentrum der Regulator des respiratorischen Luftwechsels ist.

Cholin als Hormon der Darmbewegung.

III. Mitteilung.

Die Beteiligung des Cholins an der Wirkung verschiedener organischer Säuren auf den Darm.

Von
Dr. J. W. Le Heux.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Mit 19 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Mai 1921.)

In der ersten Mitteilung[1]) dieser Untersuchungsreihe konnte ich mit chemischen und physiologischen Methoden beweisen, daß im überlebenden Dünndarm Cholin in freiem diffusibelem Zustande in solchen Mengen vorhanden ist, daß es durch seine erregende Wirkung auf den Auerbachschen Plexus von wesentlicher Bedeutung für das Zustandekommen der automatischen Darmbewegungen sein muß.

In der zweiten Mitteilung[2]) konnte ich das verschiedene Verhalten, das der Darm unter wechselnden Bedingungen gegenüber Atropin zeigt, auf die Menge des in der Darmwand vorhandenen Cholin zurückführen. Es ließ sich zeigen, daß Atropin an sich ein den Darm reizendes Gift ist, daß dagegen die Hemmung, welche Atropin häufig auf die Darmbewegungen ausübt, als eine antagonistische Wirkung gegen das in diesen Fällen in größeren Mengen in der Darmwand vorhandene Cholin aufgefaßt werden muß.

Es fragt sich nun weiter, ob nicht vielleicht das Cholin auch bei der Wirkung verschiedener anderer Stoffe auf die Darmbewegungen eine Rolle spielt.

Die in der vorliegenden Mitteilung geschilderten Versuche knüpfen an die Beobachtungen von Neukirch und Rona[3]) an, welche eine große Reihe von organischen Stoffen von sehr verschiedener chemischer Zu-

---

[1]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **173**, 8. 1919.
[2]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **179**, 177. 1920.
[3]) P. Rona und P. Neukirch, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **146**, 371. 1912.

sammensetzung auf ihre Wirksamkeit am isolierten Darme untersuchten und die Mehrzahl von ihnen unwirksam oder schwach wirksam fanden, während außer zwei Zuckern (d-Glukose und d-Mannose) nur die Natriumsalze von einigen wenigen organischen Säuren der Fettreihe schon in kleinen Dosen den isolierten Darm erregen. Unter diesen stehen Brenztraubensäure und Essigsäure an erster Stelle.

Infolge seiner Alkoholfunktion ist Cholin imstande, Ester zu bilden. Der Essigsäureester, das Acetylcholin, besitzt bekanntlich (Hunt[1]), Dale[2]) u. a.) eine außerordentlich große Wirksamkeit auf den Darm, welche vielfach größer ist, als die des Cholins selber. Es ergab sich hieraus die Fragestellung, ob nicht die auffallende und sonst nicht leicht zu erklärende Reizwirkung dieser wenigen Salze im Gegensatz zu vielen unwirksamen Verbindungen erklärt werden könnte durch eine Reaktion mit dem in der Darmwand vorhandenen Cholin, wobei die Darmwand aus der Säure und dem Cholin (mit Hilfe eines synthetischen Fermentes) die entsprechenden Ester bildet. Die Reizwirkung des Natriumacetates würde demnach beruhen müssen auf einer Wirkung des hierbei gebildeten stark erregenden Acetylcholins. (Ob auch dem Brenztraubensäure-Cholinester eine verstärkte Erregungswirkung zukommt, war bisher nicht bekannt.)

Wir haben diese Frage näher untersucht, und sind hierbei von folgenden Überlegungen ausgegangen.

1. Wenn wirklich die erregende Wirkung, welche Salze wie Na-acetat auf den überlebenden Darm ausüben, auf der Bildung des entsprechenden Cholinesters in der Darmwand beruht, dann muß zunächst gezeigt werden können, daß die Cholinester der betreffenden Säure stärker wirken als Cholin selbst. Dagegen dürfen die Cholinester der Säuren, deren Salze den Darm nicht reizen, keine deutlich stärkere Wirkung am Darme besitzen als das Cholin selber (letzteres natürlich allein in dem Falle, daß die Darmwand auch wirklich die angenommene Estersynthese ausführen kann).

2. Muß die anfänglich vorhandene erregende Wirkung der betreffenden Salze verschwinden, wenn das Cholin durch Auswaschen aus der Darmwand ausgespült wird.

3. Jedoch muß, wenn keine anderen für die Estersynthese nötigen Faktoren durch das Auswaschen mit entfernt werden, nach dem Wiederzufügen von Cholin die erregende Wirkung der Salze wieder auftreten.

4. Muß, wenn die erregende Wirkung des Cholinesters durch Atropin antagonistisch aufgehoben wird, das ebenfalls mit der Wirkung der verschiedenen Salze selbst der Fall sein.

[1]) Reid Hunt, Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **7**, 301. 1915.
[2]) H. H. Dale, Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **6**, 146, 1914.

Wirkung verschiedener organischer Salze auf den Kaninchendünndarm.

Zunächst haben wir für unsere Versuche zwei organische Säuren ausgesucht, welche nach der Tabelle von Neukirch und Rona die Darmbewegungen erregen: die Brenztraubensäure und die Essigsäure. Als Säure, welche wenigstens in der Konzentration [1]), in welcher es in meinen Versuchen verwendet wurde, keine Wirkung auf die Darmbewegungen ausübt, wurde Bernsteinsäure genommen.

Sämtliche Versuche wurden am überlebenden Kaninchendünndarm in 75 ccm Tyrodelösung angestellt, worin derselbe sehr regelmäßige Bewegungen ausführt, so daß Erregungen und Hemmungen mit der größten Deutlichkeit festgestellt werden können. Die Versuchsanordnung war die gleiche, wie sie in unseren früheren Versuchen über Atropinwirkung benutzt wurde. Wurden nun zu derartigen Schlingen Mengen von 6—20 mg essigsaures oder brenztraubensaures Na gesetzt, dann ließ sich ausnahmslos, in Übereinstimmung mit den Angaben von Neukirch und Rona, eine deutliche bis sehr starke Reizwirkung dieser Salze feststellen, die sich in den Einzelversuchen manchmal als eine Vergrößerung der Kontraktionen, manchmal als Tonussteigerung, häufig auch als Kombination beider Wirkungen äußerte. In vielen Fällen war die Erregung durch Brenztraubensäure eine stärkere als die durch Essigsäure, aber auch das Umgekehrte wurde mehrfach beobachtet. Daß eine Erhöhung des osmotischen Druckes der Außenflüssigkeit hierbei keine Rolle spielt, ergibt sich daraus, daß Zusatz einer äquivalenten Kochsalzmenge keine deutliche Wirkung hatte.

Auffallend war, daß nach Zusatz von Na-acetat meistens (auch bei brenztraubensaurem Na kam dies manchmal vor) eine kurz vorübergehende Hemmung der Bewegungen auftrat, so daß die erste Kontraktion nach dem Zusatz der Salze kleiner war als die vorhergehende, um darauf beträchtlich an Größe zuzunehmen.

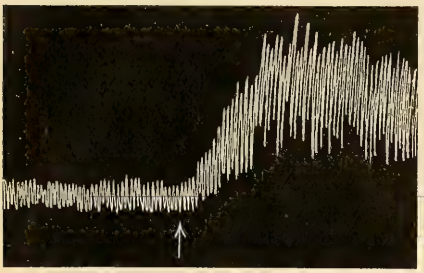
Wurde an Stelle von Na-acetat oder Na-pyruviat eine äquivalente Menge von bernsteinsaurem Na zugesetzt, dann trat keine deutliche Erregung auf; in keinem Falle war diese stärker als nach Zusatz einer äquivalenten Menge Kochsalz.

Ein Beispiel hierfür gibt Abb. 1.

---

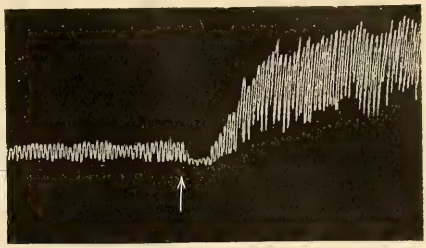
[1]) Salant, Mitchell und Schwartze, Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **9**, 511. 1917, geben an, daß bernsteinsaures Natrium in großen Konzentrationen ($^1/_{10}$ normal) auf bestimmte Teile des Kaninchendünndarms erregend wirkt. Kleinere Konzentrationen haben geringeren bzw. keinen Effekt. Auch ich habe gefunden, daß erst große Mengen (0,4 g) bernsteinsaures Natrium in 75 ccm Tyrodelösung den Darm stark erregen, wobei nachweislich die Höhe des osmotischen Druckes der Lösung eine wesentliche Rolle spielt.

Werden diese selben Versuche an Darmschlingen ausgeführt, welche sich in Ringer- oder Tyrodelösung ohne Zucker befinden, dann war



20 mg brenztraubensaures Na

Abb. 1 a. Zeigt die erregende Wirkung von 20 mg brenztraubensaurem Natron an einer frischen Kaninchendünndarmschlinge in Ringerlösung.



20 mg essigsaures Na

Abb. 1 b. Dasselbe bei Zusatz von 20 mg essigsaurem Natron. In beiden Fällen starke Vergrößerung der Bewegungen und Tonuserhöhung.

das Ergebnis im Prinzip das gleiche. Bernsteinsaures Na ist wirkungslos, dagegen ist der Effekt der zwei anderen Salze meistens größer als in den Versuchen mit normaler Tyrodelösung. Dieses ist leicht zu verstehen, da nach den Untersuchungen von Neukirch und Rona Traubenzucker bereits für sich allein erregend auf den Kaninchendarm wirkt, und in normaler Tyrodelösung infolge des vorhandenen Zuckers der Darm sich bereits in einem erhöhten Erregungszustande befindet.

42 mg
bernsteinsaures Na

Abb. 1 c. Zeigt, daß 42 mg bernsteinsaures Natron die Bewegungen unbeeinflußt läßt.

Nachdem die Wirkung dieser Salze in zahlreichen Versuchen festgestellt war, wurde nunmehr untersucht, wie die korrespondierenden Cholinester sich gegenüber dem Darme verhalten.

Wirkung der Ester auf den Kaninchendünndarm.

Von dem Essigsäureester des Cholins war bereits bekannt, daß seine Wirksamkeit auf den überlebenden Dünndarm vielfach stärker ist, als die des Cholins selbst. Der Brenztraubensäureester des Cholins und der Ester der Bernsteinsäure sind, soweit mir bekannt, in dieser Hinsicht noch nicht untersucht.

Der Essigsäureester wurde bereitet durch Behandlung von Cholin mit Acetylchlorid oder Essigsäure-Anhydrid.

Der Bernsteinsäureester wurde auf die gewöhnliche Weise aus dem Säurechlorid und dem salzsauren Salze des Cholins bereitet und in Form seiner Platindoppelverbindung abgeschieden. Diese ist in kaltem Wasser schwer löslich, doch kann aus warmem Wasser umkrystallisiert werden. Sie krystallisiert in hellgelben Nädelchen (sternförmig gruppiert). Im Capillarröhrchen wird sie bei langsamer Erwärmung bei der Temperatur von ungefähr 215° zersetzt.

Die Platinbestimmung gab folgenden Wert:

Gefunden	27,77% Pt.
Berechnet	27,91% Pt.

Zur Darstellung des Brenztraubensäureesters wurde eine abgewogene Menge salzsaures Cholin mit einem Überschuß von frisch im Vakuum destillierter Brenztraubensäure in einem Kolben 5 Stunden lang bei 80° im Wasserbade erwärmt und danach unter stark vermindertem Druck die überschüssige Brenztraubensäure abdestilliert.

Der leichtgelb gefärbte sirupartige Rückstand wurde darauf mehrmals mit reinem Äther gewaschen, und im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure gebracht. Krystallbildung tritt nicht auf, auch nicht beim Abkühlen in Eis-Kochsalzmischung. Im Wasser und Alkohol ist der Sirup leicht löslich, die wässerige Lösung reagiert sehr schwach sauer.

Goldchlorid gab in der wässerigen Lösung einen gelben krystallinischen Niederschlag, der sich sehr schnell unter Grün-, später Violettfärbung zersetzt. Platinchlorid gibt in der wässerigen Lösung keinen Niederschlag, nach Zusatz von Alkohol entsteht ein gelber Niederschlag. Dieser wurde mehrmals mit Wasser unter Zusatz von Alkohol umkrystallisiert, gab aber trotzdem kein reines Produkt. Ebensowenig glückte es, ein krystallinisches Pikrat abzuscheiden.

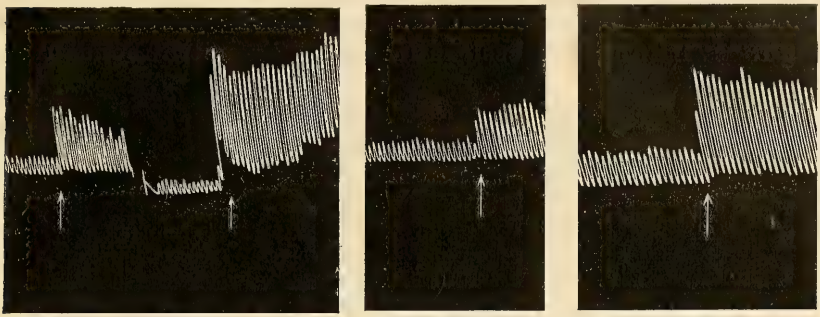
Ich habe darum für meine Versuche die sirupöse Flüssigkeit genommen, welche durch Erwärmen von Cholin mit Brenztraubensäure erhalten und danach mit Äther gewaschen war, und hieraus, berechnet nach der Menge des verwendeten Cholins, wässerige Lösungen von bestimmter Konzentration bereitet, welche mit $NaHCO_3$ neutralisiert wurden.

Die Lösung des Bernsteinsäureesters wurde bereitet, indem eine gewogene Menge des Platinsalzes mit H_2S zersetzt, der überschüssige H_2S durch einen Luftstrom vertrieben und die darauf klarfiltrierte Flüssigkeit mit $NaHCO_3$ neutralisiert wurde.

Die Wirkung des Essigsäure- und Brenztraubensäureesters des Cholins auf den überlebenden Kaninchendünndarm war beträchtlich stärker, als die des Cholins selbst. Acetylcholin wirkt, wie bekannt ist, mehr als 1000 mal stärker als Cholin (Abb. 3). Die Wirkungssteigerung des Brenztraubensäurenesters ergab sich in einer Reihe von Versuchen als 50—100fach (Abb. 2). Hierzu muß bemerkt werden, daß die verhältnismäßig großen Unterschiede, die in den Einzelversuchen für die Wirkungssteigerung des Cholins durch Esterbildung mit Brenztraubensäure gefunden wurden, nicht allein auf der bei den verschiedenen Darstellungen mehr oder weniger vollständigen Esterbildung beruhen kann, sondern daß außerdem noch eine Verseifung des Esters in der wässrigen Lösung eine Rolle spielt. Dieses ergab sich z. B. in einem Versuche, in welchem sich anfangs eine 100fache Verstärkung der Cholinwirkung fand, während nach mehrstündigem Stehen der Lösung diese nur noch 50 mal stärker wirkte.

Wurde im Gegensatz hierzu die Wirkung des Cholins und des Bernsteinsäure-Cholinesters miteinander verglichen, dann ergab sich, daß beide ungefähr gleich stark wirkten (Abb. 4). Von einer Wirkungssteigerung durch die Esterbildung ließ sich in keinem Falle etwas nachweisen.

Es ergibt sich also ein deutlicher Parallelismus in der Wirkungsstärke der Salze von Essigsäure und Brenztraubensäure mit den entsprechenden Estern einerseits, und der Bernsteinsäure und dem Bernsteinsäureester andererseits (s. Abb. 2, 3 und 4).

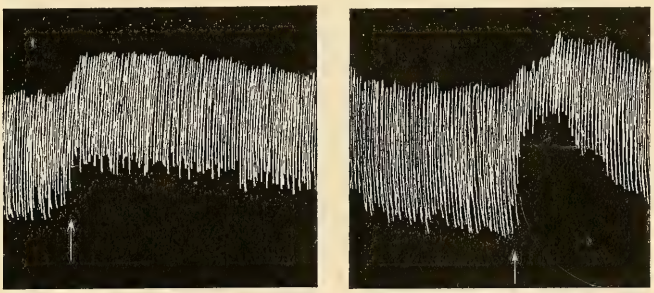


a) 1 mg Cholin. 2 mg Cholin. b) $^1/_{100}$ mg brenztraubensaures Cholinester c) $^1/_{50}$ mg brenztraubensaures Cholinester.

Abb. 2a—c. Zeigt die verstärkte Wirkung des Cholins an einer Kaninchendünndarmschlinge nach der Veresterung mit Brenztraubensäure. 1 mg Cholin erregt den Dünndarm ungefähr ebenso stark wie $^1/_{100}$ mg brenztraubensaures Cholin. 2 mg Cholin wirken etwas stärker als $^1/_{50}$ mg des Esters, also eine 75—100 fache Verstärkung.

1 mg Cholin 0,001 mg Acetylcholin

Abb. 3. Zeigt die ungefähr 1000-fache Wirkungszunahme des Cholins am Darme nach der Acetylierung.



a) 1 mg Cholin b) 1,3 mg brenztraubensaures Cholinester entsprechend 1 mg Cholin.

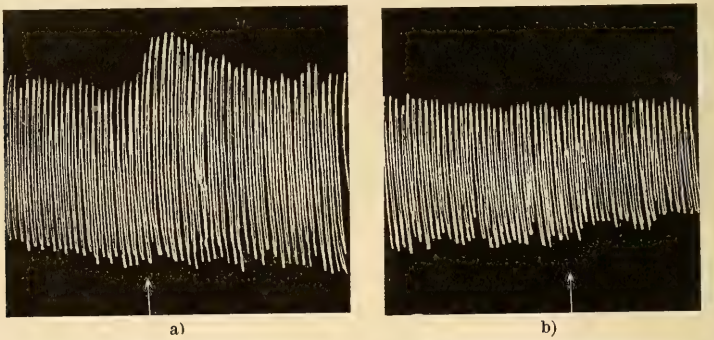
Abb. 4 a u. b. Zeigt die Wirkung von 1 mg Cholin und von 1 mg Cholin als Bernsteinsäureester am Darme. Eine Wirkungssteigerung ist nicht eingetreten.

Auswaschversuche.

Ein weiterer Beweis für die Annahme, daß die Wirkung der Salze auf der Bildung und Wirkung der entsprechenden Cholinester beruht, würde sich ergeben, wenn nach Entfernung (bzw. Verminderung) des Cholingehaltes der Darmwand auch die erregende Wirkung des essigsauren und brenztraubensauren Natriums verschwinden würde. In der

zweiten Mitteilung konnte ich zeigen, daß durch wiederholtes Auswaschen des Darmes mit Tyrodelösung dieser so arm an Cholin gemacht werden kann, daß die hemmende Wirkung kleiner Atropindosen, welche am Anfang der Versuche vorhanden war, dann nicht mehr auftritt.

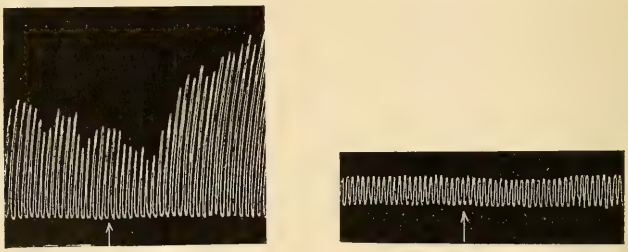
Genau in derselben Weise ließ sich nun auch hier zeigen, daß nach wiederholtem Auswaschen die anfänglich vorhandene Erregungswirkung des essigsauren und brenztraubensauren



a) 20 mg brenztraubensaures Na

b) 20 mg brenztraubensaures Na

Abb. 5a u. b. a) Zeigt die anfängliche erregende Wirkung des brenztraubensauren Natriums an einer Kaninchendünndarmschlinge in Tyrode. b) Zeigt das Ausbleiben der Wirkung nach mehrmaligem Auswaschen am zweiten Tage des Versuches am selben Darme.



a) 20 mg essigsaures Na

b) 20 mg essigsauress Na

Abb. 6a und b. Dasselbe wie in Abb. 5a und b für Natriumacetat am Kaninchendarm in Tyrodelösung ohne Zucker.

Natriums verschwindet. Hierzu wurden verschiedene Schlingen desselben Kaninchendarmes in Tyrodelösung aufgehängt und die erregende Wirkung der beiden Salze Na-Acetat und Na-Pyruviat festgestellt. Der Rest des Dünndarmes wurde in Pferdeserum im Eisschrank aufbewahrt und dieses Serum am gleichen Tage wiederholt gewechselt. Die Tyrodelösung in sämtlichen Gefäßen, in welchen sich Darmschlingen befanden, wurde regelmäßig alle 10 Minuten erneuert und von Zeit zu Zeit untersucht, wie sich die Därme gegenüber den Salzen verhielten.

Wenn genügend oft ausgewaschen war, verschwand die anfänglich

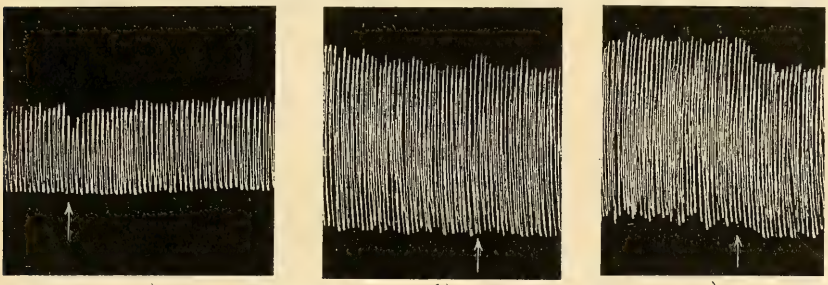
stets vorhandene Erregungswirkung, und die Darmschlingen blieben jetzt nach Zusatz der Salze vollständig unbeeinflußt.

Falls es am ersten Versuchstage nicht glückte, den Darm durch Auswaschen in diesen Zustand zu bringen, dann wurden am folgenden Tage einige neue Darmschlingen, welche mehrfach mit Pferdeserum ausgewaschen und des Nachts im Eisschrank gelegen waren, aufgespannt und hiermit der Versuch fortgesetzt. Manchmal wurden die Versuche

a) b) c)

9 mg benztraubensaures Na 9 mg essigsaures Na 0,01 mg Atropin

Abb. 7. Zeigt die anfängliche erregende Wirkung von brenztraubensaurem und essigsaurem Natrium und die Anfangshemmung durch eine kleine Dose Atropin am Darm in Tyrodelösung,



a) b) c)

9 mg essigsaures Na 9 mg brenztraubens. Na 0,01 mg Atropin

Abb. 8. Zeigt das Verschwinden der Salzwirkungen und die gleichzeitig auftretende Verminderung der Atropinhemmung nach dem Auswaschen am zweiten Versuchstage. Die Schlingen sind von demselben Kaninchendarm wie in Abb. 7.

auch so angestellt, daß von einer Anzahl aufgespannter Darmschlingen, welche auf gleiche Weise ausgewaschen wurden, eine Schlinge als Kontrollobjekt diente, an welchem von Zeit zu Zeit während des Auswaschens das Verhalten gegen Atropin untersucht wurde. Reagierte diese Schlinge nicht mehr auf kleine Atropinmengen oder wurde sie wenigstens nur noch sehr wenig gehemmt, dann wurden zu den anderen Darmschlingen essigsaures und brenztraubensaures Natrium zugesetzt, welche dann auf diese Salze nicht mehr reagierten. Abb. 5—8 zeigen dieses Verhalten.

Es hat sich also ergeben, daß durch wiederholtes Auswaschen des Darmes, wobei Cholin aus der Darmwand entfernt wird, das Verhalten des Darmes gegenüber den untersuchten Salzen sich ändert, und daß, ungefähr gleichzeitig mit dem Verschwinden der Reaktion des Darmes gegen kleinste Atropinmengen, die anfänglich erregende Wirkung des brenztraubensauren und essigsauren Natriums verloren geht.

Wenn die Hypothese richtig ist, daß auch hier, ebenso wie ich das früher für die Atropinwirkung zeigen konnte, das Ausbleiben der Erregungswirkung von essigsaurem und brenztraubensaurem Natrium verursacht wird durch das Verschwinden bzw. die Abnahme des Cholingehaltes im Darme, dann sollte man erwarten, daß auch in diesem Falle durch Zusatz von Cholin der ursprüngliche Zustand wiederhergestellt werden kann, so daß die Erregungswirkung beider Salze wieder auftritt.

Um dieses festzustellen, wurden Kaninchendarmschlingen so lange mit Tyrodelösung ausgewaschen, bis essigsaures und brenztraubensaures Natrium keine Erregung mehr bewirkte. Darauf wurde eine Cholinmenge (1 mg) zugefügt, auf welche die Därme gut reagierten, und darauf wieder brenztraubensaures oder essigsaures Natrium zugesetzt. In einzelnen Fällen trat nun wirklich eine, wenn auch schwache Erregung wieder auf, meistens waren aber auch nun (also nach Zusatz von Cholin) die Salze ohne Wirkung. In einer Reihe von 15 Versuchen blieb in 10 Fällen nach Zusatz von Cholin die Wirkung der Salze vollständig aus, in 2 Fällen trat eine schwache, und in 3 Fällen eine deutliche Wirkung auf. Es ergab sich also nur in etwa $^1/_3$ der Versuche ein positives Ergebnis; meist war das Verhalten so, daß, wenn der Darm so weit ausgewaschen war, daß er nicht mehr auf Zusatz der Salze reagierte, dann auch in der Mehrzahl der Fälle nach Cholinzusatz die Wirkung ausblieb. Dieses Verhalten, welches so sehr im Gegensatz steht zu den Erfahrungen, die ich früher beim Studium der Atropinwirkung am Darme gewonnen hatte, ist nicht unerklärlich; man muß doch voraussetzen, daß beim Auswaschen des Darmes nicht allein Cholin, sondern auch noch andere Stoffe, welche für die angenommene Synthese der Cholinester in der Darmwand nötig sind, mitausgewaschen werden, und man muß an erster Stelle hierbei an ein eventuell vorhandenes synthetisches Ferment denken.

Wenn demnach nach dieser Annahme durch das Auswaschen außer Cholin auch noch ein Stoff von Fermentcharakter aus der Darmwand entfernt wird, dann müßte die Waschflüssigkeit, oder die Flüssigkeit, in welcher eine Darmschlinge einige Zeit gelegen hat, außer Cholin auch noch dieses Ferment enthalten, und es müßte möglich sein, durch Zusatz dieser Flüssigkeit den ursprünglichen Zustand des Darmes wiederherzustellen.

Um dieses zu untersuchen, wurde wieder eine Reihe von Darmschlingen ausgewaschen, bis sie nicht mehr auf essigsaures oder brenztraubensaures Natrium reagierten. Hierauf wurde ein Teil der Tyrodeflüssigkeit zugesetzt, in welcher eine Stunde lang ein Darm gelegen hatte, in einzelnen Versuchen unter Zusatz von einer geringen Cholinmenge ($^1/_2$ mg). Die Darmschlingen reagierten auf diesen Zusatz meist mit schwacher Erregung, jedoch wurden die Bewegungen bald wieder regelmäßig. Wurde nun daraufhin essigsaures Natrium zugesetzt, dann trat in einer Reihe von Versuchen, jedoch auch jetzt nicht in allen Fällen, die erregende Wirkung der Salze mehr oder weniger deutlich wieder ein.

Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt die folgende Tabelle.

Tabelle I.

Zahl der Versuche 169.

In	69	Fällen	(41%) keine Wirkung.
„	15	„	(9%) zweifelhaft.
„	43	„	(25%) schwache Wirkung.
„	32	„	(19%) sehr deutliche Wirkung.
„	10	„	(6%) starke Wirkung.

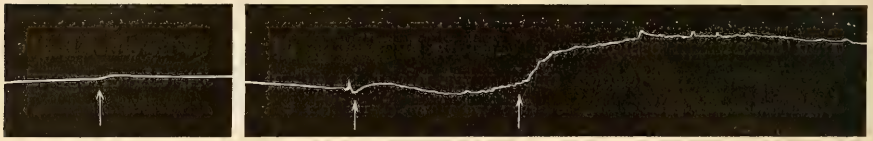
Es ist also im ganzen in 85 Einzelversuchen gelungen, die durch Auswaschen verschwundene Wirkung der Salze durch Zusatz des Waschwassers wieder zurückzubringen. Der Erfolg tritt etwa in der Hälfte der Fälle ein. Berücksichtigt man die bekannte Schwierigkeit, synthetische Fermentwirkungen außerhalb des Körpers hervorzurufen, so ist das Ergebnis immerhin auffallend und macht es in hohem Grade wahrscheinlich, daß durch das Auswaschen außer dem Cholin noch ein anderer Darmbestandteil entfernt wird, welcher ebenfalls zur Estersynthese nötig ist. Ob wir es hier mit einem Stoffe von Fermentcharakter zu tun haben, würde dann an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn das Vermögen der Flüssigkeit zur Estersynthese durch Kochen verloren geht.

Tatsächlich ist es uns in einer Reihe von Versuchen geglückt, dieses wirklich zu zeigen. Die Waschflüssigkeit eines Darmes, welche ungekocht an dem ausgewaschenen Darme die erregende Wirkung von Natriumacetat wieder zum Vorschein rief, war nach dem Kochen hierzu nicht mehr imstande. Ein Beispiel hiervon gibt Abb. 9 (s. S. 290).

Es sei jedoch bemerkt, daß dieses Ergebnis nicht in allen Fällen erhalten wurde, denn da, wie oben mitgeteilt wurde, in einer beschränkten Anzahl von Fällen (33 %) bereits Cholinzusatz allein die Salzwirkung wieder zum Vorschein ruft, muß das Gleiche auch nach dem Zusatz der cholinhaltigen Flüssigkeit der Fall sein, und diese Cholinwirkung wird natürlich durch Kochen nicht zerstört.

Unter 40 derartigen Versuchen, in welchen nach Zusatz von ungekochter Waschflüssigkeit eine deutliche bis starke Salzwirkung wieder eingetreten war, ergab sich nach Zusatz der gleichen Mengen desselben Darmextraktes, welcher gekocht war, folgendes:

In 21 Fällen (52½%) blieb die Salzwirkung vollständig aus.
In 3 Fällen (7½%) war diese sehr zweifelhaft.
In 16 Fällen (25%) noch schwach vorhanden.
In 3 Fällen (7½%) deutlich vorhanden.
In 3 Fällen (7½%) stark vorhanden. (In allen diesen Fällen war auch die ursprüngliche ungekochte Waschflüssigkeit stark wirksam.)



20 mg essigsaures Na Ext. 20 mg essigsaures Na

Abb. 9a. Zeigt das Ausbleiben der Acetatwirkung am dritten Versuchstage bei einem Kaninchendünndarme in Tyrode ohne Zucker nach vielfachem Auswaschen, und weiter das Wiederauftreten der Salzwirkung nach Zusatz der frischen wäßrigen Außenflüssigkeit von 1/15 Teil eines Kaninchendarms (Extr.).

20 mg essigsaures Na Ext. gek. 20 mg essigsaures Na

Abb. 9b. Zeigt ebenfalls das Ausbleiben der Acetatwirkung an einer ausgewaschenen Schlinge desselben Darmes wie in Abb. 9a. Nach Zusatz von einer gleichen Menge Darmaußenflüssigkeit wie in Abb. 9a, die zum Kochen erhitzt war (Extr. gek.), bleibt jetzt die Erregungswirkung eines nachherigen Salzzusatzes aus.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Tatsache, daß in keinem einzigen Falle gefunden wurde, daß eine ausgewaschene Darmschlinge nach Zusatz der ungekochten Flüssigkeit nicht, dagegen nach Zusatz der gekochten wohl reagierte.

Das Ergebnis aller Versuche läßt sich folgendermaßen zusammenfassen: Wird durch Auswaschen die Erregungswirkung von essigsaurem oder brenztraubensaurem Natrium aufgehoben, so läßt sich nur in einer Minderzahl der Versuche (1/3) diese Wirkung allein durch Cholinzusatz wieder herstellen. Dagegen gelingt es in der Hälfte der Fälle, den ursprünglichen Zustand durch Zusatz von Waschflüssigkeit zum Darme wieder zurück zu bringen. In etwa 38% dieser letzteren Fälle gelingt das auch schon durch Cholin allein, in den übrigen 62% muß auch noch ein anderer Bestandteil der Waschflüssigkeit dabei sein. Dieser ist durch Kochen zerstörbar und wird also vermutlich das hypothetische synthetische Ferment sein müssen.

Ich habe versucht, durch Änderung der Versuchsbedingungen das Phänomen in allen Fällen zum Vorschein zu rufen, jedoch ist dieses bisher nicht geglückt.

Die Änderung der Salzlösung (Tyrodelösung ohne Glucose oder Ringerlösung = veränderte H-Ionenkonzentration) führte nicht zum erwünschten Ergebnis, ebensowenig hatte die Verwendung von aus der Darmwand bereitetem Preßsaft Vorteil, in welchem ich eine größere Menge des Fermentes vermutete. Auch wurde

vergebens versucht, in das Versuchsgefäß, in welchem die ausgewaschene Darmschlinge sich befindet, frische, also noch fermenthaltige Darmschlingen zu bringen.

Ferner habe ich noch versucht, ob vielleicht andere Organe, z. B. die Leber imstande sind, die Synthese der Cholinester zu bewirken. Wurden die Versuche so angestellt, daß zu dem ausgewaschenen Darme ein wenig Preßsaft aus frischer Leber und eine geringe Cholinmenge gesetzt wurde, dann trat auch hier, aber auch wieder nicht in allen Fällen, die Reizwirkung des Natriumacetats wieder zum Vorschein.

Obschon es nicht in allen Fällen glückte, an ausgewaschenen Därmen, welche nicht mehr auf Na-acetat und Na-pyruviat reagierten, die Wirkung wieder herzustellen, so ist die Zahl der positiven Versuche groß genug, um die anfangs aufgestellte Hypothese, wenn auch nicht zu beweisen, so doch höchst wahrscheinlich zu machen.

Antagonistische Wirkung von Atropin.

Auch die folgende Beobachtung ist durchaus in Übereinstimmung mit unserer Hypothese. Wenn die Erregungswirkung des essigsauren und brenztraubensauren Natriums auf der Bildung der starkwirkenden Cholinester beruht, dann muß, ebenso wie die Wirkung dieser Ester durch Atropin antagonistisch aufgehoben wird, das auch der Fall sein mit der Wirkung der Salze. Abb. 10 macht dies ohne weiteres deutlich.

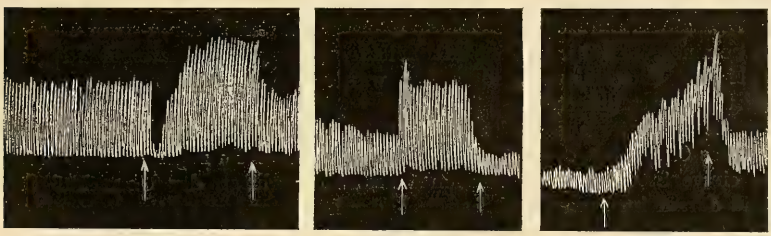


Abb. 10. Ist ein Beispiel der übereinstimmenden antagonistischen Aufhebung der erregenden Wirkungen der Salze und der Cholinester. a) Die Wirkung von 15 mg Na Acetat wird durch 0,005 mg Atropin aufgehoben. b) Die Wirkung von 0,001 mg Acetylcholin wird durch 0,01 mg Atropin aufgehoben. c) Die Wirkung von 15 mg brenztraubensaurem Natrium wird durch 0,01 mg Atropin gleichfalls aufgehoben.

Vergleichende Untersuchungen über die Darmwirkung sonstiger Säuren und Cholinester.

Nachdem sich aus dem Vorhergehenden mit großer Wahrscheinlichkeit ergeben hat, daß die Reizwirkung, welche brenztraubensaures und essigsaures Natrium auf den Darm ausüben, zustande kommt durch die Bildung der Cholinester dieser Säuren, habe ich untersucht, ob dieses auch durch das Verhalten einer Reihe von Salzen anderer Säuren gegenüber dem Darme bestätigt wird, ob also auch in anderen Fällen die

Wirkung, welche Salze organischer Säuren in kleinen Konzentrationen auf die Darmbewegungen ausüben, im Prinzip auf der Wirkung der Cholinester dieser Säuren beruht. Ist dieses so, dann muß sich auch hier ein gewisser Grad von Parallelismus finden, zwischen der Wirkung dieser Salze und der der entsprechenden Cholinester.

Ich habe dieses bei den folgenden Säuren der Fettreihe geprüft:
Ameisensäure,
Propionsäure,
Normal-Buttersäure,
Iso-Valeriansäure,
und bei der aromatischen Säure: Benzoësäure.

Zum Vergleich wurden in jeder Versuchsreihe außerdem noch die stark wirksame Essigsäure und die unwirksame Bernsteinsäure geprüft.

Die Säuren wurden stets in Form ihrer Natriumsalze in äquivalenten Mengen zugefügt. Die Konzentration der Lösungen war so gewählt, daß stets ein gleiches Flüssigkeitsvolum zugesetzt werden mußte. Die Lösungen wurden nötigenfalls mit verdünnter Salzsäure gegen Lackmus neutralisiert.

Die Cholinester wurden aus salzsaurem Cholin einerseits und aus Säuren oder Säurechlorid andererseits bereitet und mit Hilfe ihrer Platindoppelsalze gereinigt.

Darstellung der Ester. Salzsaures Cholin wurde mit der betreffenden Säure im Überschuß 5 Stunden lang in einem Kölbchen auf dem Sandbade zum Kochen erhitzt, und darauf der Überschuß der Säure abdestilliert, zum Schlusse unter vermindertem Druck. Der Rückstand im Kölbchen wurde mit Äther einige Male gewaschen, um zurückgebliebene Säurereste zu entfernen, darauf in Alkohol aufgenommen, und hierzu eine alkoholische Lösung von Platinchlorid gesetzt. Der hierauf entstandene Niederschlag wurde abgesogen, mit möglichst wenig Wasser umkrystallisiert.

Falls die Ester aus Cholin und den Säurechloriden bereitet wurden, wurde salzsaures Cholin mit dem Säurechlorid im Überschuß im zugeschmolzenen Röhrchen einige Stunden im kochenden Wasserbade erhitzt, der Überschuß Säurechlorid darauf im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Äther gewaschen, in Alkohol aufgenommen, und mit einer alkoholischen Platinchloridlösung die Platindoppelsalze abgeschieden. Die Platindoppelsalze sind mit Ausnahme des Salzes von Benzoyl-Cholin in Wasser sehr leicht löslich, alle krystallisieren sehr gut, scharfe Schmelzpunkte besitzen sie nicht, beim Erhitzen zersetzen sie sich nach vorhergehender Dunkelfärbung. Die Platinbestimmungen gaben folgende Werte:

Ameisensäure-Cholin-Pt. Salz. . .	gefunden	29,00% Pt.,	berechnet	29,05% Pt.
Propionsäure-Cholin-Pt. Salz. . .	„	26,80% „	„	26,76% „
Normal-Buttersäure-Cholin-Pt. Salz.	„	25,91% „	„	25,77% „
Isovaleriansäure-Cholin-Pt. Salz. .	„	24,81% „	„	24,85% „
Benzoësäure-Cholin-Pt.Salz. . . .	„	23,61% „	„	23,65% „

Um aus den Platinsalzen die zu den Versuchen nötigen Lösungen der Ester zu bereiten, wurden abgewogene Mengen der Platinsalze in Wasser gelöst und mit Schwefelwasserstoff zersetzt; der Überschuß H_2S wurde mit dem Luftstrom vollständig verjagt, und die Lösung filtriert. Die Lösungen, welche durch die freigewordene Salzsäure sauer reagierten, wurden mit $NaHCO_3$ gegenüber Lackmus neutral gemacht und auf das gewünschte Volum gebracht. Eine geringe Verseifung der Ester ist hierbei natürlich nicht auszuschließen, stark ist diese aber in der

Mehrzahl der Fälle nicht, da die freiwerdenden Säuren sich leicht durch ihren Geruch verraten. Beim Isovaleriansäureester war dies in geringem, beim Buttersäureester dagegen sehr deutlich der Fall, so daß, wie schon an dieser Stelle bemerkt werden muß, das Ergebnis im Falle des Buttersäureesters hierdurch deutlich beeinflußt wird.

Die Wirkungsstärke der Salze und der entsprechenden Cholinester auf den überlebenden Kaninchendünndarm wurde in Tyrodelösung, in zuckerfreier Ringer- und zuckerfreier Tyrodelösung bestimmt. Stets betrug die Menge der Außenflüssigkeit 75 ccm. In der Mehrzahl der Versuche betrugen die Mengen der zugesetzten Salze (äquivalente Mengen):

Ameisensaures Na 17,5 mg.
Essigsaures Na 21 mg
Propionsaures Na 24 mg.
Buttersaures Na 28 mg.
Isovaleriansaures Na 31,5 mg.
Bernsteinsaures Na 28 mg.
Benzoësaures Na 35 mg.

Die Säuren, aus welchen die Salze und Ester bereitet wurden, wurden sorgfältig fraktioniert, die Salze mehrfach aus Wasser umkrystallisiert. Die normale Buttersäure wurde über ihr Ca-Salz gereinigt.

In dieser quantitativ vergleichenden Versuchsreihe konnte natürlich das brenztraubensaure Natrium und der Brenztraubensäure-Cholinester nicht mitgeprüft werden, weil der letztere nicht in chemisch reinem Zustand dargestellt werden konnte (siehe oben).

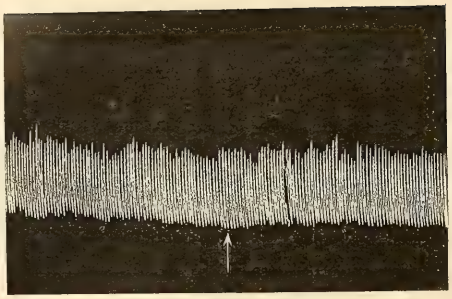
Wirkung der Salze auf den überlebenden Kaninchendarm.

Die Wirkung dieser Salze veranschaulichen folgende Abbildungen (s. S. 294 u. 295).

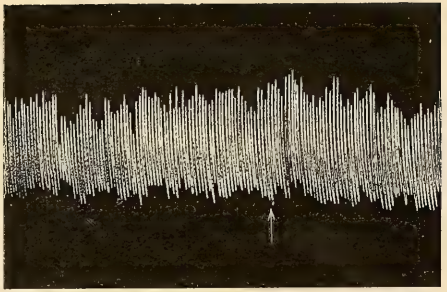
Im allgemeinen war die Wirkung der Salze in zuckerfreier Ringer- oder Tyrodelösung größer, als in normaler Tyrodelösung. Das gegenseitige Verhältnis in der Wirkungsstärke war jedoch in den verschiedenen Flüssigkeiten dasselbe. Außer dem Na-Acetat wurde in Übereinstimmung mit Neukirch und Rona auch das buttersaure Na konstant und verhältnismäßig stark wirksam gefunden; das buttersaure Salz wirkte aber doch stets schwächer als das Acetat. In allen Fällen war das bernsteinsaure Na unwirksam. Benzoësaures Natrium rief keine, in Einzelfällen höchstens eine sehr schwache Erregung hervor. Diese war nicht deutlich größer als die einer äquivalenten Menge Kochsalz.

In bezug auf die Wirksamkeit der anderen Säuren: Ameisensäure, Propionsäure und Isovaleriansäure ist folgendes zu bemerken. In weitaus den meisten Fällen hatten die Salze dieser Säuren eine deutliche Reizwirkung auf den Darm. Sie lassen sich nach ihrer Wirkungsstärke in folgende Reihe ordnen:

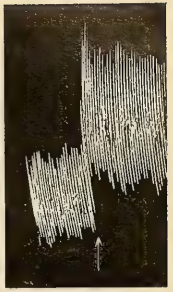
Propionsäure (am wirksamsten),
Ameisensäure,
Isovaleriansäure.



a)
28 mg bernsteinsaures Na

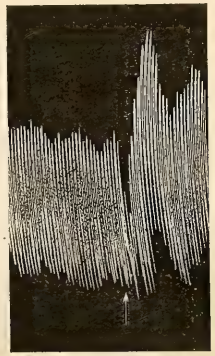


b)
35 mg benzoësaures Na

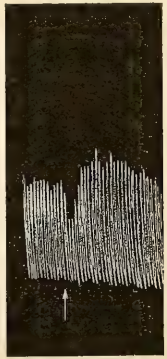


c)
$^1/_2$ mg Cholin

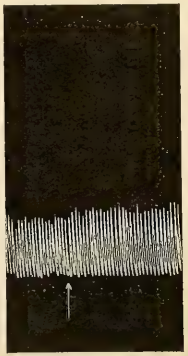
Abb. 11 a—c. Eine frische Kaninchendünndarmschlinge in 75 ccm Tyrodelösung ohne Zucker, welche durch $^1/_2$ mg Cholin stark erregt wird c) bleibt nach Zusatz von 28 mg bernsteinsaurem Natrium a) ungeändert, während 35 mg benzoësaures Natrium b) nur eine schwache Erregung hervorruft.



a)
15 mg essigsaures Na

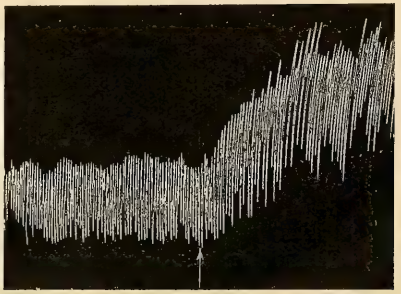


b)
17,5 mg propions. Na



c)
30 mg bernsteins. Na

Abb. 12 a—c. Frischer Kaninchendünndarm in 75 ccm Ringer, welcher durch 15 mg essigsaures Natrium a) stark erregt wird, reagiert auf Zusatz von einer äquimolekularen Menge propionsaurem Natrium b) mit mittlerer Erregung; 30 mg bernsteinsaures Natrium c) ist wiederum wirkungslos.



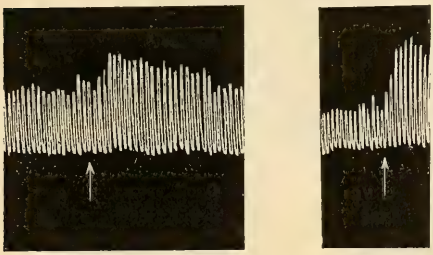
28 mg n-buttersaures Na

Abb. 13. Ist ein Beispiel für die starke Erregung des n- buttersauren Natriums an einer Darmschlinge in 75 ccm Tyrode.

Eigenartig ist jedoch, daß die verschiedenen Därme sich gegenüber diesen Säuren (im Gegensatz zu den anderen untersuchten Säuren) verschieden verhalten. Während in vielen Fällen propionsaures Natrium besonders stark wirksam war und an Wirkungsstärke manchmal dem Acetat nahe kam, war in anderen Fällen die Wirkung des propionsauren Natriums viel schwächer als die des Acetats und konnte in Einzelfällen selbst negativ genannt werden.

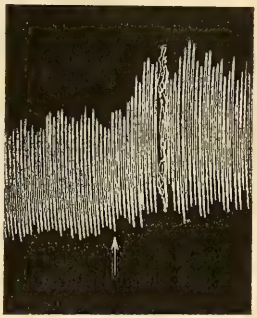
Auch Ameisensäure und Isovaleriansäure, obgleich im allgemeinen weniger wirksam als Propionsäure, zeigten ähnliche Unterschiede. Meist waren sie deutlich wirksam, am stärksten von ihnen die Ameisensäure, in anderen Fällen dagegen unwirksam.

Auch bei Schlingen von ein und demselben Darme traten deutliche Unterschiede auf. Während z. B. bei einer Schlinge Propionsäure stark



a) 31,5 mg isovalerians. Na b) 1 mg Cholin

Abb. 14 a u. b. Zeigt die schwach erregende Wirkung des isovaleriansauren Na a) auf eine Darmschlinge in Ringer, welche auf Cholin b) mit starker Vergrößerung der Bewegungen reagiert.



17,5 mg ameisensaures Na

Abb. 15. Zeigt die erregende Wirkung von 17½ mg ameisensaurem Natrium an einer Darmschlinge in 75 ccm Tyrode ohne Zucker.

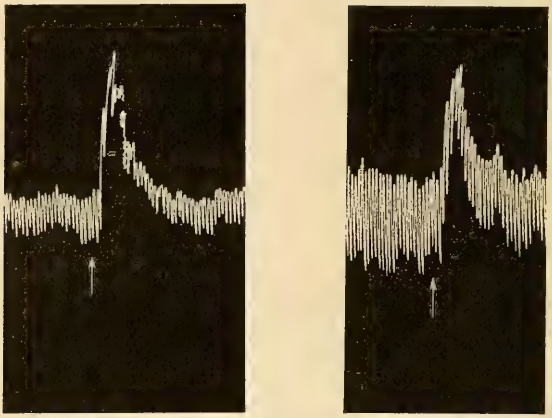
wirksam war, und Isovaleriansäure schwach, war an einer anderen Darmschlinge die Wirkung von beiden ungefähr gleich. Dieses inkonstante Verhalten der Därme macht es schwierig, die Wirkung der Salze in Zahlen auszudrücken, doch läßt sich unschwierig aus der großen Anzahl der angestellten Versuche die Reihenfolge ihrer Wirksamkeit aufstellen.

Wir bekommen dann nach abnehmender Wirksamkeit geordnet die folgende Reihe:

Essigsäure,
n-Buttersäure,
Propionsäure,
Ameisensäure,
Isovaleriansäure,
Benzoësäure,
Bernsteinsäure.

Wirkung der Cholinester auf den überlebenden Kaninchendünndarm.

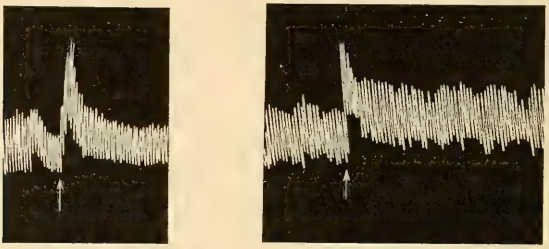
Die Wirkung der Cholinester auf den Dünndarm wurde in der Weise geprüft, daß erst die Empfindlichkeit der schreibenden Darmschlingen gegen Cholin (Zusatz von $^1/_2$—1 mg Cholin) bestimmt wurde. Darauf



a) 1 mg Cholin

b) $^1/_{500}$ mg propions. Cholinester

Abb. 16 a u. b. Zeigt die erregende Wirkung von 1 mg Cholin a) an einem Kaninchendarme in Ringer und die ungefähr gleiche Wirkung von 0,002 mg Propionsäure-Cholinester b) am selben Darme. Die Wirkungssteigerung ist in diesem Falle eine nahezu 500fache.



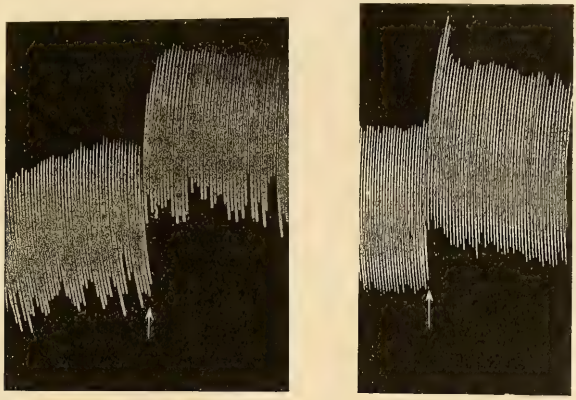
a) 1 mg Cholin

b) $^1/_{40}$ mg butters. Cholinester

Abb. 17 a u. b. Zeigt dasselbe für Cholin a) und Buttersäure-Cholinester b). 1 mg Cholin wirkt etwas schwächer als $^1/_{40}$ mg Buttersäure-Cholinester; also eine Wirkungszunahme um etwas mehr als das 40fache.

wurde die Außenflüssigkeit 2—3mal gewechselt, und danach möglichst genau festgestellt, welche Mengen der verschiedenen Ester die gleiche Wirkung ausübten, wie die anfangs zugefügte Cholinmenge. Außerdem wurden an derselben Schlinge die Wirksamkeit der entsprechenden Natriumsalze festgestellt. Nach jedem Zusatz wurde natürlich wieder einige Male die Außenflüssigkeit erneuert, und am Schluß der ganzen

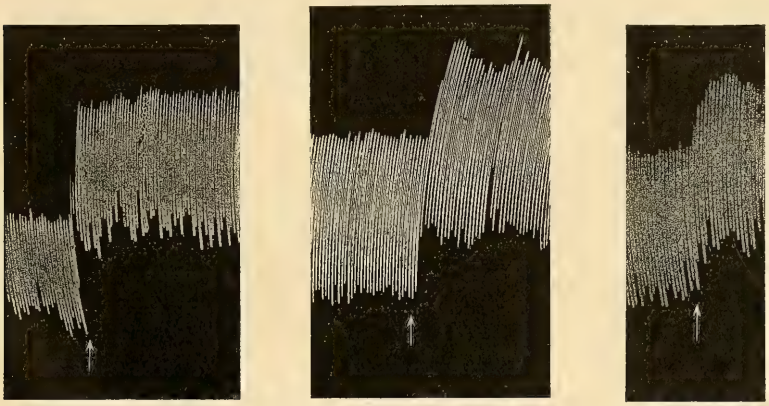
Versuchsreihe festgestellt, ob die Empfindlichkeit des Darmes gegen Cholin ungefähr unverändert geblieben war. Um den Einfluß, welchen die Verseifung der Ester beim Stehen in wässeriger Lösung auf das Er-



a) 1 mg Cholin

b) $^1/_{20}$ mg isovalerians. Cholinester

Abb. 18 a u. b. Hier sind die Wirkungen von Cholin a) und Isovaleriansäure-Cholinester b) miteinander verglichen am Darme in Tyrode. 1 mg Cholin wirkt ungefähr gleich stark als 0,05 mg des Esters, also eine 20fache Zunahme der Wirkung.



a) 0,5 mg Cholin

b) 0,01 mg ameisens. Cholinester

c) 0,5 mg benzoës. Cholinester

Abb. 19 a—c. Darm in Tyrode. Bei diesem Darme gibt 0,5 mg Cholin a) eine starke, 0,01 mg Ameisensäure-Cholinester b) gibt eine etwas stärkere, 0,5 mg Benzoësäure-Cholinester c) eine ungefähr gleich starke Erregung. Bei der Veresterung mit Ameisensäure ist in diesem Falle eine Wirkungssteigerung um mehr als das 50fache eingetreten; Veresterung mit Benzoësäure hat keine verstärkte Wirkung zur Folge.

gebnis haben konnte, möglichst auszuschließen, wurden vor jeder Versuchsreihe die Ester von neuem aus ihren Platinsalzen dargestellt. Eine Übersicht über die Wirkung der Ester geben die Abbildungen 16—19.

Die Wirkungsstärke der Ester ist hinreichend voneinander verschieden, daß die sich ohne Mühe in eine Reihe ordnen lassen. Gleichzeitig ist angegeben, in welchem Grade ihre Wirkung stärker ist, als die des Cholin[1]).

Cholinester	der	Essigsäure	1000 mal,
„	„	Propionsäure	300 „
„	„	Ameisensäure	100 „
„	„	n-Buttersäure	40 „
„	„	Isovaleriansäure . . .	15 „
„	„	Benzoësäure	2 „
„	„	Bernsteinsäure	1 „

Die angegebenen Zahlen entsprechen den Mittelwerten aus sämtlichen Versuchen. Wie man sieht, ist das Acetylcholin bei weitem am wirksamsten von allen, während die Cholinwirkung durch Veresterung mit Propionsäure im Mittel 300 mal, mit Ameisensäure 100 mal, mit Buttersäure 40 mal, mit Isovaleriansäure 15mal verstärkt wird, ist die Wirkungssteigerung bei Benzoesäure, wenn überhaupt vorhanden, minimal, die von Bernsteinsäure, wie bereits oben gezeigt, null.

Vergleicht man die Reihe der Ester mit der der Salze, so sieht man, daß mit alleiniger Ausnahme der Buttersäure die Reihenfolge der Salze genau die gleiche ist wie die der Ester: m. a. W. daß die Reizwirkung, welche diese Säuren auf den Darm ausüben, parallel geht mit dem Grade der Wirkungssteigerung, welche Cholin durch Veresterung mit den betr. Säuren erfährt.

Allein die Buttersäure macht hiervon eine Ausnahme, das buttersaure Natron kommt in der Reihe der Salze unmittelbar nach der Essigsäure, in der Esterreihe dagegen erst nach der Ameisensäure. Dieses Verhalten der Buttersäure läßt sich sicherlich wenigstens teilweise dadurch erklären, daß, wie oben gezeigt wurde, der Buttersäure-Cholinester in wässriger Lösung bereits deutliche Verseifung zeigt, so daß Lösungen des Esters deutlich nach Buttersäure riechen. Die Wirkung des Esters muß infolgedessen verhältnismäßig zu schwach befunden werden. Ob hierdurch die ganze Differenz erklärt wird, läßt sich natürlich ohne genauere quantitative Versuche nicht sagen.

Auffallend ist ferner, daß das Verhältnis, in welcher Propionsäure verglichen z. B. mit der Isovaleriansäure die Wirkung des Cholins verstärkt, größer ist als wir aus der Wirkung der Salze erwarten sollten. Auch für den Isovaleriansäure-Ester des Cholins wurde oben gezeigt, daß er in wässriger Lösung sich in geringem Grade verseift, so daß hierdurch die relativ schwächere Wirkung des Isovaleriansäure-Esters erklärt werden könnte.

[1]) In dieser Tabelle ist der Brenztraubensäureester nicht mit aufgenommen, da dieser (wie oben erwähnt) nicht in reinem Zustand abgeschieden werden konnte.

Die Übereinstimmung der beiden Reihen ist alles in allem überraschend genug, zeigen doch die Salze deutliche Unterschiede in der Diffusionsgeschwindigkeit, und sicherlich wird auch die Esterbildung in der Darmwand selbst bei den verschiedenen Säuren mit verschiedener Geschwindigkeit vor sich gehen. Beide Vorgänge müssen Verschiebungen in der Salzreihe zustande bringen, während die verschiedene Verseifungsgeschwindigkeit der Ester Verschiebungen in der Esterreihe bewirken muß.

Der Parallelismus jedoch, der in weitaus den meisten der untersuchten Fälle zwischen der Wirkung des Salzes und der verstärkten Wirkung des entsprechenden Cholinesters auftritt, muß sicherlich als ein weiterer schwerwiegender Beweis geltend gemacht werden für die oben aufgestellte Hypothese über die Wirkungsweise dieser Salze auf den überlebenden Darm.

Zusammenfassung.

Im Anschluß an frühere Mitteilungen, in denen die Rolle des Cholins als Hormon der Darmbewegung aufgeklärt wurde, und als Ursache für die verschiedene Wirkungsweise des Atropins auf den Darm das Vorhandensein größerer oder kleinerer Cholinmengen in der Darmwand nachgewiesen werden konnte, ist es jetzt geglückt, eine Erklärung zu geben für das eigenartige Verhalten einer Reihe von Salzen organischer Säuren auf den überlebenden Dünndarm. Die Reizwirkung, welche diese Salze auf den Darm ausüben, soll nach dieser Erklärung dadurch zustandekommen, daß die Darmwand das Vermögen besitzt, aus diesen Salzen mit dem in der Darmwand vorhandenen Cholin unter Zuhilfenahme eines synthetischen Fermentes Cholinester zu bilden, welche stärker als das Cholin selbst auf den Darm wirken und diesen dadurch zu erhöhter Bewegungstätigkeit veranlassen.

Diese Erklärungsweise wird durch die in der vorliegenden Untersuchung erhaltenen Resultate, wenn auch nicht absolut bewiesen, so doch in hohem Grade wahrscheinlich gemacht.

Aus der Reihe der untersuchten Salze sind unwirksam bzw. äußerst schwach wirksam Bernsteinsäure und Benzoësäure. In Übereinstimmung hiermit sind die entsprechenden Cholinester nicht deutlich stärker wirksam als Cholin selbst.

Die anderen untersuchten Salze organischer Säuren erregen in kleinen Mengen den Darm mehr oder weniger stark. In Übereinstimmung damit sind die entsprechenden Cholinester mehr oder weniger stärker wirksam als Cholin selbst, und es besteht ein deutlicher Parallelismus zwischen der Wirkungsstärke dieser Salze und dem Grade, in welchem die Säuren durch Esterbildung die Wirkung des Cholins verstärken. Die Erregungswirkung dieser Salze auf den Darm geht verloren, wenn das Cholin vorher

durch Auswaschen aus dem Darme entfernt wird. In einigen Fällen glückte es durch Zusatz des einen für die angenommene Synthese nötigen Bestandteils, nämlich des Cholins, die Wirkung der Salze wieder zum Vorschein zu rufen, in der Mehrzahl der Fälle erwies sich dieses jedoch nicht als hinreichend. In der Hälfte der Fälle glückte es jedoch, die durch Auswaschen aufgehobene Reizwirkung der Salze wieder herzustellen, wenn außerdem noch ein anderer, durch das Auswaschen aus dem Darm entfernter Bestandteil wieder zugesetzt wurde, der durch Kochen unwirksam gemacht wird, und dem man deshalb Fermentcharakter zuschreiben kann.

Die Wirkung der verschiedenen untersuchten Cholinester wird durch Atropin antagonistisch aufgehoben. Hiermit steht in Einklang, daß Atropin auch die Wirkung der Salze in gleichem Sinne beeinflußt.

Auf Grund dieser Ergebnisse können wir annehmen, daß es geglückt ist, als Angriffspunkt einer Reihe von physiologisch wirksamen Stoffen in einem Organ einen Stoff von bekannter chemischer Zusammenstellung (Cholin) nachzuweisen.

Anhangsweise sei noch auf folgendes aufmerksam gemacht: Neukirch und Rona haben die Meinung ausgesprochen, daß der Abbau derjenigen Zucker, welche die Darmbewegungen erregen, auf dem Wege über Brenztraubensäure erfolgt. Wenn dieses richtig ist, dann würde die erregende Wirkung, welche diese Zucker auf die Darmbewegung besitzen, in einem anderen Lichte erscheinen, als das bisher geschehen ist. Man hat bisher vielfach angenommen, daß die Erregung darauf beruht, daß die Zucker verbrennen, und daß die dabei freiwerdende Energie für die verstärkte Muskelarbeit verwendet wird. Die hier mitgeteilten Versuche legen eine andere Erklärung nahe. Wenn der Darm imstande ist, Brenztraubensäure zu machen, so muß diese Brenztraubensäure ihrerseits wieder mit dem Cholin verestert werden, und die erregende Wirkung der Zucker beruht demnach auf dem (intramediären?) Auftreten der Brenztraubensäure-Cholinesters. Man braucht also aus der Erregungswirkung der Zucker nicht zu schließen, daß die bei ihrer Verbrennung freiwerdende Energie als direkte Kraftquelle für die Muskelkontraktion benutzt werden kann. Vielmehr würde es sich dann um das Auftreten einer „Erregungssubstanz" für die Darmbewegungen handeln.

Hiermit steht im Einklang, daß nach den Feststellungen von Neukirch und Rona die Größe der Zuckerzersetzung durch den überlebenden Darm unabhängig davon ist, ob der Darm lebhafte oder gar keine Bewegungen ausführt. Der hier vorgetragene Gedanke regt dazu an, auch den wirkungssteigernden Einfluß, den der Zucker noch auf andere Organe (Herz usw.) ausübt, unter dem hier erörterten Gesichtspunkt neu zu bearbeiten.

Cholin als Hormon der Darmbewegung.

IV. Mitteilung.

Über den Einfluß des Cholins auf die normale Magen-Darmbewegung.

Von

Dr. J. W. Le Heux.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Mai 1921).

Die verwickelten Bewegungen, welche der Magen-Darmkanal bei der Verdauung ausführt, können auch ohne die Herrschaft des Zentralnervensystems in nahezu normaler Weise ablaufen. Aus den Untersuchungen von Magnus[1]) wissen wir, daß sie vom Auerbachschen Plexus abhängig sind. Die rhythmischen Darmbewegungen kommen auch zustande, wenn sowohl die Serosa wie die Mucosa entfernt sind, also unabhängig von den Erregungen, welche von den beiden äußeren Oberflächen des Darmes ausgehen. Über die Frage, auf welche Weise denn in diesen peripheren Nervenzentren die Erregungen zu stande kommen, wurde durch Magnus die Vermutung geäußert, daß hier ein chemischer Reiz wirksam ist, und daß die Darmnervenzentren oder die Darmmuskulatur selbst Stoffe enthalten bzw. bilden, welche imstande sind, den Auerbachschen Plexus in Dauererregung zu versetzen.

Durch eine Untersuchung, welche Weiland[2]) im Jahre 1912 im Pharmakologischen Institut zu Utrecht anstellte, gewann diese Annahme in hohem Maße an Wahrscheinlichkeit. Weiland fand nämlich, daß, wenn man eine Darmschlinge einige Zeit in Salzlösung liegen läßt, durch die Serosa hin ein Stoff in die Außenflüssigkeit diffundiert (Biodialyse), welcher die Eigenschaft besitzt, die Darmbewegungen hochgradig zu erregen. Die Darmwand enthält also einen Stoff in freiem diffusabelem Zustand, der als Reizmittel für ihre eigenen Bewegungen dient.

Es ergab sich, daß dieser Stoff in den verschiedenen Abschnitten des Magen-Darmkanals zu finden ist, kochbeständig ist und keine Art-

[1]) R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. II. Mitt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **102**, 349. 1904.

[2]) W. Weiland, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **147**, 171. 1912.

spezifität besitzt; der Angriffspunkt der Wirkung liegt im Auerbachschen Plexus; die Erregung kann durch kleine Atropinmengen antagonistisch aufgehoben werden.

Weitere Versuche[1]) zeigten, daß dieser wirksame Bestandteil Cholin ist. Es ließ sich feststellen, daß mehr als $^3/_4$ von dem durch Biodialyse erhaltenen wirksamen Prinzip in der Form von chemisch reinem Cholin isoliert werden konnte. Die Schmelzpunkte der Gold- und Platindoppelsalze stimmten genau mit den entsprechenden Verbindungen aus reinem Cholin überein, auch durch mikrochemische Reaktionen konnte die Identität festgestellt werden. Die Wirkung auf verschiedene Organe war qualitativ und quantitativ die des Cholins. Durch Azetylieren der aus dem Darm erhaltenen Substanz und von Cholinpräparaten ließ sich genau die gleiche Zunahme der Wirkung erhalten. Aus dem Vorkommen von Cholin in der Darmwand in freiem diffusibelem Zustande in solchen Mengen, daß es den Auerbachschen Plexus erregen muß, kann man schließen, daß es eine der Bedingungen für das Zustandekommen der normalen Magen-Darmbewegungen ist, und wir haben darum Cholin als Hormon der Darmbewegung bezeichnet.

Da der Magen-Darmkanal unter dem Einfluß des hierin normal vorkommenden Cholins seine rhythmischen Bewegungen ausführt und wir am isolierten Dünndarm wiederholt feststellen konnten, daß durch Zusatz von kleinen Cholinmengen die Bewegungen beträchtlich verstärkt werden, haben wir uns die Frage gestellt, wie beim intakten Tier unter dem Einfluß von Cholin der Ablauf der Magen-Darmbewegungen und die Geschwindigkeit, womit die Nahrung die verschiedenen Abschnitte des Verdauungskanales durchläuft, beeinflußt wird.

Die beste Methode, mit der man am intakten Tier den ungestörten Ablauf dieser Bewegungen studieren kann, ist das Röntgenverfahren, welches durch Cannon[2]) bei seinen Studien über die normalen Magen-Darmbewegungen und im Anschluß hieran von Magnus[3]), Padtberg[4]) und anderen bei ihren Untersuchungen über die Wirkungsweise von Stopf- und Abführmittel angewendet und in ihren Arbeiten genau beschrieben wurde. Als Versuchstiere benutzten wir weibliche Katzen von 1,6—2,2 kg Körpergewicht. Vor dem Versuche hungerten die Tiere mindestens 24 Stunden lang, so daß der Magen-Darmkanal praktisch leer ist Sie erhielten dann am Morgen 25 ccm Kartoffelbrei und 10 g Bariumsulfat, welche mit Wasser zu einem Brei von geeigneter Konsistenz verrührt wurden. Die Tiere fraßen entweder spontan oder wurden in einer Katzenkiste mit dem Spatel gefüttert. Danach blieben sie $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde ruhig sitzen, wurden dann aufgespannt und durchleuchtet[5]). Man sieht dann den Magen im Fundus- und Pylorusteil stark gefüllt und kann mehr oder weniger deutliche Antrumperistaltik erkennen.

[1]) J. W. Le Heux, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **173**, 8. 1919.

[2]) W. B. Cannon, The mechanical factors of digestion. London 1911.

[3]) R. Magnus, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **122**, 210. 1908.

[4]) J. H. Padtberg, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **129**, 476. 1909.

[5]) Siehe für weitere Einzelheiten R. Magnus, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **122**, 210. 1908.

Meistens zeigen leichte Schatten beginnende Füllung des Duodenums und des Dünndarmes an. Dieses Bild wird auf ein Stück Pauspapier möglichst genau abgezeichnet und die Länge der Dünndarmschatten mit einem Kurvimeter gemessen.

Nach $^1/_2$ Stunde wird das Tier wieder aufgespannt und durchleuchtet; das Magenbild ist dann noch wenig verändert, der Fundusteil meist etwas kleiner geworden, die Dünndarmschatten haben an Ausdehnung zugenommen, in ihnen ist manchmal rhythmische Segmentierung oder Peristaltik zu sehen.

Nach einer weiteren halben Stunde hat sich der Fundus noch weiter verkleinert, die Dünndarmschlingen werden meistens in der linken Bauchhälfte in größerer Ausdehnung sichtbar. Die Katze wird von jetzt ab in einstündigen Zwischenräumen durchleuchtet. Von jeder Durchleuchtung wird eine Zeichnung gemacht, die Länge der Dünndarmschatten gemessen und die Zeit festgestellt, nach welcher der Magen praktisch leer ist, die ersten Schatten im Beginn des Kolons auftreten und der Inhalt zuerst im distalen Kolonteile sichtbar wird.

Auf diese Weise wurde bei einer Anzahl von Tieren die normale Passage der Nahrung durch den Magen-Darmkanal festgestellt. Man bekommt ein übersichtliches Bild hiervon, wenn man diese Daten in Kurvenform bringt, wobei auf der Abscisse die Zeit in Stunden nach der Fütterung, auf der Ordinate die mittlere Länge der Dünndarmschatten in Zentimetern aufgetragen wird. Durch Pfeile wird das erste Auftreten von schattengebender Substanz im proximalen (↓) und distalen (♀↓) Kolon angegeben, die horizontale Linie am unteren Rande entspricht der Dauer der Magenfüllung. Auf diese Weise erhält man folgendes Bild (Abb. 1 punktierte Linien).

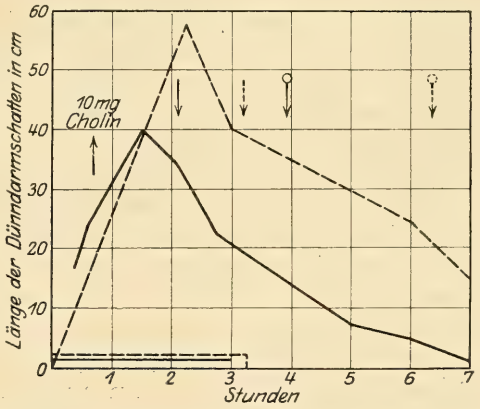


Abb. 1. – – – Normalversuche. —— Cholinversuche.

Man sieht, daß der Dünndarm sich schnell füllt und im Mittel nach $2^1/_4$ Stunde das Maximum der Füllung erreicht hat, welche dann allmählich abnimmt, so daß nach 7 Stunden die Dünndarmschatten auf etwa $^1/_4$ abgenommen haben. Der Magen ist ungefähr $3^1/_4$ Stunden nach der Fütterung leer. Das erste Auftreten von Darminhalt im Coecum wird nach $3^1/_4$ Stunden sichtbar; in den darauf folgenden Stunden füllt sich der Dickdarm stets mehr, und $3^1/_4$ Stunden später treten die ersten Schatten im distalen Kolon auf.

Nachdem auf diese Weise die Normalkurve festgestellt war, welche mit den Ergebnissen von Cannon, Magnus und den übrigen Untersuchern im hiesigen Institut befriedigend übereinstimmte, wurde untersucht, wie dieses Bild sich unter dem Einfluß von Cholineinspritzungen ändert.

Die Versuche gliedern sich in 3 Reihen, nämlich in;

a) Versuche, in welchen das Cholin am Anfang der Verdauungsperiode gegeben wurde, um den Einfluß auf die Magenbewegungen, die Magenentleerung und die Dünndarmfüllung zu studieren;

b) Versuche, in denen ungefähr $2^1/_2$ Stunde nach der Fütterung Cholin eingespritzt wurde, um den Einfluß auf die Bewegungen und die Entleerung des Dünndarmes und die Füllung des Dickdarmes zu sehen;

c) Versuche, in welchen Cholin erst dann eingespritzt wurde, wenn der ganze Nahrungsbrei in den Dickdarm übergetreten war, um eine etwaige Beeinflussung der Dickdarmbewegungen festzustellen. Wir konnten schon von vornherein vermuten, daß diese verhältnismäßig wenig verändert sein würden, weil bei fast allen Versuchen von Serie b die Kotentleerung nicht beschleunigt auftrat und Fäces von normaler Konsistenz entleert wurden.

Das Cholin wurde stets intravenös eingespritzt, weil auf diese Weise das Gift schnell zur Wirkung kommt und wechselnde Resorptionsgeschwindigkeit das Resultat nicht beeinträchtigen kann. Es wurden Mengen von 4—10 mg salzsaures Cholin pro Tier eingespritzt, die Flüssigkeitsmenge betrug 1 ccm, die Dauer der Injektion etwa $^3/_4$ Minuten. Diese Dosen wurden von den Tieren ohne jeden Nachteil vertragen, nur manchmal trat während der Einspritzung etwas Speichelfluß und eine sehr schnell vorübergehende geringe Pulsverlangsamung auf.

Die Tiere waren in genau derselben Weise vorbehandelt wie in den Normalversuchen, nur wurde am Tage vorher in leichter Äthernarkose eine Kanüle in die Vena jugularis eingeführt, welche die Tiere kaum belästigte. In einigen der letzten Versuche wurde direkt in die freigelegte Vena saphena eingespritzt.

A. Versuche, in welchen Cholin kurze Zeit nach der Fütterung eingespritzt wurde.

Bei den Tieren dieser Versuchsreihe wurde $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde nach der Fütterung die erste Röntgendurchleuchtung vorgenommen. Man sieht dann das normale Bild: meistens deutliche, aber nicht sehr lebhafte Antrumperistaltik mit geringer Dünndarmfüllung.

Wird nun langsam Cholin eingespritzt, dann verändert sich das Bild in den ersten 1—2 Minuten nur wenig, hierauf tritt jedoch eine sehr starke Zunahme der Antrumperistaltik auf. Die peristaltischen Wellen, von denen unter normalen Bedingungen nur 2—3 gleichzeitig zu sehen sind, die etwa an der Grenze zwischen Fundus- und Pylorusteil ihren Anfang nehmen, werden zahlreicher, so daß häufig 4—5 Wellen gleichzeitig zu sehen sind, welche viel höher im Fundusteile entstehen. Die Einschnürungen zwischen den einzelnen Wellen sind viel tiefer, wodurch der Inhalt des Pylorusteils in getrennte Ballen geschieden scheint.

Fast ohne Ausnahme kann man jetzt in ziemlich schnell auf einander folgenden Zwischenräumen den schußweisen Übergang ins Duodenum sehen, was in Normalversuchen viel seltener festgestellt werden kann. Im Duodenum bleibt manchmal der Speisebrei einige Zeit liegen und wird hier einer kräftigen rhythmischen Segmentierung unterworfen, manchmal bleibt er nur kurz im Duodenum und wird schnell nach unten oder nach der anderen Seite des Bauches fortbewegt, während wieder neuer Mageninhalt in das Duodenum übertritt.

Auch im Dünndarme erfolgt unter dem Einfluß des Cholins eine deutliche Zunahme der Bewegungen. Lebhafte Pendelbewegungen rufen dauernd Formveränderungen des Dünndarminhaltes hervor, häufig ist Peristaltik zu sehen, wodurch das Bild während der Röntgendurchleuchtung sich fortwährend verändert.

Eine Stunde nach der Einspritzung ist meist noch eine deutlich verstärkte Bewegung des Magens und Dünndarmes zu sehen. Der Einfluß, welcher hierdurch auf die Passage des Nahrungsbreies durch den Darmkanal ausgeübt wird, ist in Abb. 1 (ausgezogene Kurve) zu sehen.

Unter dem Einfluß des Cholins tritt eine geringe Beschleunigung der Magenentleerung auf (3 statt $3^1/_4$ Stunden in den Normalversuchen). Die Dünndarmfüllung und vor allem die Fortbewegung durch den Darm ist beträchtlich beschleunigt, so daß das Maximum der Dünndarmfüllung, welches in den Normalversuchen 57 cm beträgt und nach $2^1/_4$ Stunde eintritt, in den Cholinversuchen schon nach $1^1/_2$ Stunde erreicht wird und lange nicht die normale Höhe erreicht.

Sehr deutlich sieht man die starke Beschleunigung der Dünndarmentleerung, wenn man den Zustand 6 Stunden nach der Fütterung in beiden Versuchsreihen miteinander vergleicht. Während in den Normalversuchen (- - - -) der Dünndarm dann noch ungefähr die Hälfte seiner maximalen Füllung enthält, ist in den Cholinversuchen (——) der Darm nur noch in einer Länge von 5 cm gefüllt. Nach 7 Stunden ist er praktisch leer, während in den Normalversuchen dann noch etwa 15 cm Dünndarminhalt vorhanden ist.

Infolgedessen ist dann auch das erste Auftreten von Schatten im Colon asc. deutlich beschleunigt. In den Normalversuchen ist dieses ungefähr $3^1/_4$ Stunde nach der Fütterung zu sehen, während nach Cholineinspritzung bereits nach 2 Stunden 10 Minuten der Dickdarm sich zu füllen beginnt.

Einen Versuch, in welchem die Magenentleerung anfänglich stark verzögert war und die Wirkung der Cholineinspritzung besonders deutlich zum Vorschein kam, will ich hier noch besonders beschreiben.

Die Katze, welche sich während der Fütterung heftig gesträubt hatte, wurde 28 Minuten später durchleuchtet. Der Magen war im Fundus und Pylorusteil stark gefüllt und vollständig schlaff, nur sehr geringe Antrumbewegungen waren zu sehen; der Dünndarm war noch vollständig leer. Unmittelbar danach wurden 10 mg Cholin eingespritzt, wobei das Tier sich ebenfalls heftig sträubte. Erst 5 Minuten später trat lebendige Antrumperistaltik auf (5 Antrumwellen gleichzeitig zu sehen), aber es war noch kein Übertritt des Speisebreies in den Dünndarm sichtbar. $1^h\,5'$ nach der Fütterung wurde wieder durchleuchtet, die Dünndarmfüllung betrug nunmehr 28 cm, nach $1^h\,55'$ war dieselbe bereits auf 58 cm gestiegen. Danach ($2^h\,30'$) trat Abnahme der Dünndarmfüllung auf (42 cm), und $3^h\,5'$ nach der Fütterung betrug diese nur noch 29 cm, während der Magen vollständig leer und eine beträchtliche Dickdarmfüllung eingetreten war.

B. Versuche, in welchen Cholin $2^1/_2$ bis 3 Stunden nach der Fütterung eingespritzt wurde.

In dieser Versuchsreihe wurde der Einfluß der Cholineinspritzung untersucht, wenn der Dünndarm ungefähr seine maximale Füllung erreicht hatte, der Magen noch nicht vollständig leer war und noch keine Dickdarmfüllung eingetreten war.

Die erste Durchleuchtung wurde $2^1/_2$ bis 3 Stunden nach der Fütterung vorgenommen, wobei sich dann also noch das normale Bild zeigte. Darauf wurden 4—10 mg Cholin intravenös eingespritzt, und anfangs wieder in halbstündigen, danach in einstündigen Pausen durchleuchtet.

Wenige Minuten nach der Einspritzung nehmen die Bewegungen von Magen und Dünndarm sehr beträchtlich zu; im Magen, welcher noch schwach gefüllt ist, tritt deutlich verstärkte Antrumperistaltik auf, wodurch der Dünndarminhalt, welcher in den Normalversuchen in diesem Zeitpunkte gewöhnlich schon abnimmt, jetzt zunächst wieder ansteigt, um sich danach um so schneller zu vermindern.

Die Bewegungen im Dünndarme werden ebenfalls viel lebhafter, deutliche rhythmische Segmentierung ist zu sehen, und die meist an verschiedenen Stellen gleichzeitig wahrnehmbare Peristaltik führt den Dünndarminhalt schnell nach dem Coecum. Im Mittel 20 Minuten nach der Einspritzung sieht man die ersten Schatten im Anfangsteil des Kolons auftreten. Bei den Normalversuchen liegt dieser Zeitpunkt $^1/_4$ Stunde später. Auch in diesem Falle ist der beschleunigte Transport durch den Dünndarm nach dem Coecum direkt zu sehen.

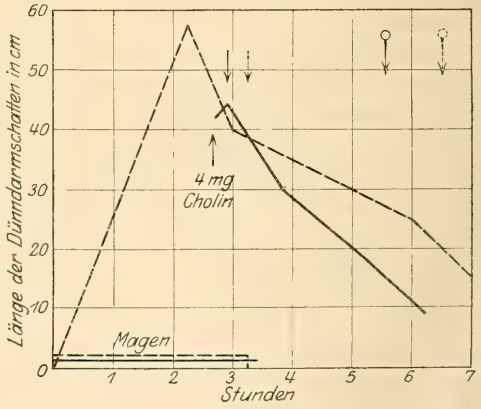


Abb. 2. ------ Normalversuche. —— Cholinversuche.

Dieses wird noch deutlicher, wenn man in Abb. 2 den absteigenden Teil der Normalkurve mit dem der Cholinkurve vergleicht; der steilere Verlauf der letzteren fällt deutlich ins Auge. Die Dünndarmfüllung, welche normaliter 3 Stunden nach der Fütterung 40 cm beträgt, war bei den Cholinversuchen 43 cm, also etwas höher. 3 Stunden später, also 6 Stunden nach der Fütterung, ist dieses verändert, so daß die Dünndarmfüllung nun nur noch 11 cm statt 25 cm beträgt. Auffallend ist auch, daß die beschleunigte Dünndarmbewegung sich bereits ganz kurze Zeit nach der Einspritzung in einer, wenn auch geringen Beschleunigung der Dickdarmfüllung äußert.

Die Cholinwirkung tritt also auch in diesen Versuchen sehr deutlich zutage. Sie äußert sich vor allem in einer stark beschleunigten Dünndarmentleerung und infolgedessen einer verfrühten Füllung des Dickdarmes.

In einem Falle war die schnellere Füllung des Dickdarmes sehr deutlich sichtbar. Bei der Durchleuchtung unmittelbar nach der Cholineinspritzung trat plötzlich ein dicker schwarzer Fleck an der Stelle des Coecums auf, und im Laufe von einer Minute floß der Dünndarminhalt in breitem Strome in den Dickdarm hinein und füllte das Colon asc. bis zu einer Länge von etwa 4 cm mit schattengebendem Inhalt. In einem anderen Versuche, in welchem die Bewegungen anfangs sehr gering gewesen waren, so daß 2 Stunden nach der Fütterung der Magen noch stark gefüllt, der Fundus als ein schlaffer Sack sichtbar war, und der Dünndarm nur etwa 11 cm weit gefüllt war (statt 50 ccm in der Norm), trat nach der Cholineinspritzung eine sehr schnelle Dünndarmfüllung auf, so daß nach wenigen Minuten dieser bereits in einer Länge von 26 cm gefüllt war und einige Minuten später die Füllung 36 cm betrug. Nach 45 Minuten war die Schattenlänge 50 cm und nach 2^h 15′ war das Colon asc. zum größten Teile gefüllt.

Auch in dieser Verdauungsperiode tritt also nach Einspritzung von Cholin ein deutlicher Einfluß auf den Magen-Darmbewegungen hervor.

C. Versuche, in denen das Cholin etwa 15 Stunden nach der Fütterung eingespritzt wurde.

In dieser Versuchsreihe, in welcher der Einfluß von Cholin auf die Dickdarmbewegungen studiert werden sollte, wurde gewartet, bis aller Darminhalt in den Dickdarm übergetreten war und dieser nahezu in seiner ganzen Länge gefüllt war.

Die Katzen wurden am Abend vorher (um 6^h) gefüttert. Am folgenden Morgen um 9^h war bei der Durchleuchtung aller Inhalt in den Dickdarm übergetreten.

Darauf wurden Dosen von 4—10 mg Cholin eingespritzt und danach in Abständen von einer Stunde festgestellt, ob Dickdarmbewegungen zu sehen waren und eine deutliche Verschiebung des Inhaltes eintrat.

Von Dickdarmbewegungen war in meinen Versuchen nur wenig zu sehen. In einem Falle war vielleicht eine geringe Antiperistaltik im Anfangsteile des Kolons direkt nach der Einspritzung sichtbar, in einem anderen Versuche wurde während der Durchleuchtung das Auftreten einer Einschnürung am Anfang des distalen Kolons wahrgenommen, aber zu deutlichen Bewegungen und sichtbaren Inhaltsverschiebungen kam es in keinem einzigen Falle. Stundenlang blieb das Bild nahezu unverändert, wobei nur eine langsame Verschiebung nach dem Rektum zu, gerade wie in den Normalversuchen, zu sehen war.

Cholineinspritzungen von 4—10 mg haben also keinen direkt sichtbaren Einfluß auf die normalen Dickdarmbewegungen.

Diese Feststellung wird ferner gestützt durch die Tatsache, daß nach Cholineinspritzung nur selten vorzeitige Kotentleerung auftrat.

Dennoch lassen Cholineinspritzungen die Passage des Darminhaltes durch das proximale Kolon nicht vollständig unbeeinflußt. Betrachten wir hierfür Abb. 1 und 2 genauer, in welchen durch Pfeile (↓ ↓) der Zeitpunkt angegeben wird, wann in den Normalversuchen und den Versuchen nach Cholineinspritzung zuerst ein Schatten im Anfangsteil des Kolons auftritt. Die Pfeile (↓ ↓) geben den Augenblick an, in welchem der Dickdarminhalt in das distale Kolon übertritt.

Während in den Normalversuchen ungefähr ein Zeitraum von $3^1/_4$ Stunde verstreicht zwischen dem Anfang der Füllung des proximalen und dem des distalen Kolons, beträgt diese Zeit in den Cholinversuchen von Abb. 2 nur $2^1/_2$ Stunde und in denen von Abb. 1 nur 2 Stunden. Wir sehen also, daß unter dem Einfluß des Cholins der Darminhalt das proximale Kolon schneller passiert als normal. Jedoch ist diese Zeit nach Einspritzung von Cholinmengen, welche die Bewegungen des Magens und Dünndarms beträchtlich beschleunigen, immer noch länger, als z. B. nach Einnahme von Abführmitteln der Fall ist, wobei z. B. nach Kalomel $^1/_2$ Stunde nach dem Übertritt von Dünndarminhalt in das proximale Kolon bereits Kot im distalen Kolon sichtbar wird[1]). In diesem letzteren Falle kann im proximalen Kolon keine hinreichende Eindickung des flüssigen Dünndarminhaltes eintreten, so daß nach kurzer Zeit flüssige Kotentleerung erfolgt. In den Cholinversuchen ist dagegen offenbar die Zeit, während welcher der Darminhalt im proximalen Kolon sich aufhält, hinreichend, um normale Kotbildung zu ermöglichen, so daß sich die Wirkung des Cholins scharf von der der Abführmittel unterscheidet.

Die Ursache für diese beschleunigte Passage des Darminhaltes durch das proximale Kolon liegt wahrscheinlich zum Teil darin, daß durch die vermehrte Dünndarmperistaltik das proximale Kolon so schnell gefüllt wird, daß hierdurch sein Inhalt schneller in der Richtung nach dem distalen Kolon passiv vorgeschoben wird. Ein direkter Einfluß des Cholins auf die Bewegung des proximalen Kolons läßt sich daneben nicht völlig ausschließen, war aber auf dem Röntgenschirme in meinen Versuchen und nach den verwendeten Dosen nicht sichtbar.

Die im vorstehenden gemachten Feststellungen über die Wirkung des Cholins auf die normalen Magen-Darmbewegungen gewinnen noch an Interesse, wenn man sie mit dem vergleicht, was über die Wirkung von Pilocarpin und Physostigmin auf die Darmbewegungen bekannt geworden ist; gehören doch beide zur gleichen pharmakologischen Gruppe wie das Cholin. Aus den Beschreibungen, welche Katsch[2])

[1]) A. M. M. v. d. Willigen, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **186**, 185. 1921.

[2]) G. Katsch, Pharmakologische Einflüsse auf den Darm bei physiologischer Versuchsanordnung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **12**, 253. 1913; Der menschliche Darm bei pharmakologischer Beeinflussung seiner Innervation. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **21**, 159. 1913.

von seinen Beobachtungen am Bauchfenster des Kaninchens und von Röntgendurchleuchtungen am Menschen gibt, folgt, daß unter der Einwirkung des Pilocarpins und Physostigmins ebenfalls eine beträchtliche Erregung der Magen- und Dünndarmbewegungen eintritt, daß aber außerdem sich das Kolon sehr stark beteiligt. Ausdrücklich macht aber Katsch darauf aufmerksam, daß die nach Pilocarpin- und Physostigmineinspritzung auftretenden Magen-Darmbewegungen nicht normal sind, sondern krampfartigen Charakter zeigen. Das geht besonders deutlich auch aus den gegebenen Abbildungen hervor. Die Folge ist, daß der Ablauf der Magen-Darmbewegungen und infolgedessen der Transport der Nahrung durch den Darmkanal unter der Einwirkung von Pilocarpin und Physostigmin nicht in normaler, sondern in deutlich pathologischer Weise erfolgt. Katsch weist denn auch darauf hin, daß aus diesem Grunde sich Pilocarpin und Physostigmin nicht als Anregungsmittel für normale Verdauungsbewegungen und als Abführmittel eignen.

Vergleicht man hiermit die in der vorliegenden Arbeit gegebene Schilderung, so ergibt sich, daß die Cholinwirkung sich von der der beiden anderen Alkaloide beträchtlich unterscheidet. Erstens dadurch, daß das Cholin sehr viel weniger und jedenfalls nicht spastisch auf den Dickdarm wirkt, und zweitens dadurch, daß die Bewegungen des Magens und Dünndarmes nach den verwendeten Dosen allerdings beträchtlich gesteigert werden, daß aber dabei keine pathologische „krampfartige" Bewegungsformen auftreten. Die Folge ist denn auch eine deutliche Beschleunigung der Fortbewegungen durch die beiden ersten Abschnitte des Darmkanals. Sollte sich also herausstellen, daß aus irgendwelchen Gründen das Cholin als Arzneimittel zur Verbesserung der Magen-Darmtätigkeit verwendet werden kann, so ist aus dem Wirkungstypus kein Gegengrund zu entnehmen; pathologische Bewegungsformen werden, wenigstens nach den hier verwendeten Dosen, nicht zur Beobachtung kommen.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung, in welcher der Einfluß des Cholins auf die normalen Magen-Darmbewegungen an der intakten Katze mit Röntgenstrahlen festgestellt wurde, sind folgende:

Intravenöse Einspritzungen von 4—10 mg salzsaures Cholin, welche Mengen von den Katzen gut vertragen werden, üben einen deutlichen Einfluß auf die Magenbewegungen aus. Sie verstärken die Antrumperistaltik, indem sowohl Zahl als Tiefe der gleichzeitig sichtbaren Wellen zunimmt. Häufig konnte der Übertritt von Mageninhalt in das Duodenum gesehen werden, was bei normalen Tieren nur selten der Fall ist.

Die verstärkte Magenmotilität verursacht eine schnellere Füllung des Dünndarmes, welche eher als in den Normalversuchen ihr Maximum

erreicht. Auch das Ende der Magenentleerung liegt etwas früher als in den Normalversuchen.

Am Dünndarm ist nach Cholineinspritzung eine Zunahme der Pendelbewegungen zu sehen, wodurch kräftige rhythmische Segmentierung des Inhaltes erfolgt. Durch die ebenfalls verstärkte Peristaltik wird der Dünndarminhalt schneller nach unten fortbewegt, so daß eine gegenüber den Normalversuchen beträchtlich verfrühte Füllung des Dickdarmes eintritt und der Dünndarm zu einer Zeit, in welcher er in den Normalversuchen noch beinahe die Hälfte seiner Maximalfüllung besitzt, bereits fast leer ist.

Eine sichtbare Verstärkung der Dickdarmbewegungen war nicht festzustellen. Dagegen trat in den Cholinversuchen ein beschleunigter Übergang vom Darminhalt aus dem proximalen in das distale Kolon auf, jedoch lange nicht in dem Maße als nach der Verabreichung von Abführmitteln. Die Passage des Darminhaltes durch das distale Kolon wird bei normalen Tieren durch die verwendeten Cholindosen nicht beeinflußt.

Es zeigt sich also, daß, wenn man den Cholingehalt des Körpers um einen geringen Betrag erhöht, die Rolle, welche das Cholin beim Entstehen der Magen-Darmbewegungen spielt, stundenlang in beträchtlichem Maße verstärkt wird, so daß die Dauer der Verdauungsperiode, in welcher die Nahrung vom Magen nach dem Dickdarm befördert wird, deutlich verkürzt wird.

Unter der Cholinwirkung behalten die Bewegungen des Magens und Darmes ihren normalen Charakter bei. Von krampfartigen Zuständen war nichts zu sehen. Infolgedessen tritt auch einfach eine Beschleunigung des Transportes ohne sonstige abnorme Erscheinungen auf.

Die physikalischen Vorgänge bei der optischen Sensibilisation.

Von
Dr. **Fritz Schanz,** Augenarzt in Dresden.

(Eingegangen am 1. Juni 1921).

Als ich die Fluorescenz der Augenlinse zum ersten Male gesehen und mir klar gemacht hatte, daß diese während des ganzen Lebens unter Einwirkung des Tageslichtes fluoresciert, so drängte sich mir die Frage auf, wie kommt es, daß wir in der Linse keine Veränderungen kennen, die durch diesen Prozeß veranlaßt werden. Es ist doch physikalisch unmöglich, daß ein Substrat, das während eines so langen Zeitraumes in so hohem Maße die Umwandlungen einer Energieform in eine andere vermittelt, selbst dabei unverändert bleibt. Die Prüfung dieser Frage zeigte dann auch, daß tatsächlich dieser Prozeß in der Linse Veränderung erzeugt, nur hatte man diese Veränderungen bisher nicht richtig zu deuten vermocht. Ich konnte zeigen, daß es infolge der Lichtabsorption zu einer Verhärtung des Linsenkernes kommt, die sich an jedem Auge im Alter von 40—50 Jahren als Altersweitsichtigkeit geltend macht. Geht der Prozeß weiter, so führt er zur Trübung der Linse, zum Altersstar.

In einer Arbeit: Wirkungen des Lichts auf die lebende Substanz (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 161) habe ich zu zeigen versucht, daß das Licht in derselben Weise wie auf die Augenlinse auch auf das Plasma der lebenden Zelle einwirkt. In der Arbeit: Lichtreaktion der Eiweißkörper (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 164) habe ich dann ausgeführt, wie sich die Veränderung, die das Licht an Eiweißlösungen erzeugt, durch Sensibilisatoren beeinflussen läßt. Und in der Arbeit: Biochemische Wirkungen des Lichtes (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 170) habe ich darzulegen versucht, wie sich vermittelst Lichts alle organischen Substanzen bis auf ihre Moleküle und Radikale abbauen lassen.

In der vorliegenden Untersuchung möchte ich versuchen, diese Vorgänge noch von der physikalischen Seite zu klären. In der Physik beschäftigt man sich jetzt viel mit der lichtelektrischen Zerstreuung, dem sog. Hallwachs-Effekt. Läßt man kurzwelliges Licht auf eine Metallplatte fallen, so werden aus dem Metall Elektronen herausgeschleudert. Legt man an die Metallplatte ein negatives Potential und umgibt dieselbe mit einem Drahtnetz, so kann man die herausgeschleu-

derten Elektronen auffangen und mit einem Elektrometer messen. Die Physiker bedienen sich solcher Untersuchungen, um das Wesen des Lichts weiter aufzuklären. Von Astronomen wird mit Instrumenten, die nach diesem Prinzip aufgebaut sind, das Licht der Sterne gemessen. Auch zur Messung des Lichts unserer künstlichen Lichtquellen werden solche Instrumente verwandt. Ich habe ein solches Instrument gebraucht, um das Ultraviolett des Sonnenlichtes spektral zu vergleichen mit dem Licht künstlicher Lichtquellen[1]).

Die lichtelektrische Zerstreuung findet sich nicht nur bei den Metallen. Schon Hallwachs[2]) hat über lichtelektrische Zerstreuung organischer Substanzen Versuche angestellt. Stoletow[3]), G. C. Schmidt[4]) und Knoblauch[5]) haben eine große Anzahl organischer Substanzen daraufhin untersucht. Besonders eingehend haben sich Stark und Steubing[6]) mit dieser Frage beschäftigt in ihrer Arbeit: Fluorescenz und lichtelektrische Empfindlichkeit organischer Substanzen.

Aus theoretischen Erwägungen kamen sie unter anderem zu der Folgerung: „Die Fluorescenz unterhalb λ 0,5 μ ist begleitet von einer Emission negativer Elektronen.“ Durch diese Erwägung sahen sie sich veranlaßt zu einer erneuten Untersuchung fluorescierender Substanzen. Die Resultate, die sie dabei erzielten, machen es zum mindesten sehr wahrscheinlich, daß wenigstens bei den organischen Substanzen der lichtelektrische Effekt und die Fluorescenz mit einander verknüpft sind. Das Eiweiß fluoresciert, von den Sensibilisatoren wird angenommen, daß diejenigen am wirksamsten sind, die am stärksten fluorescieren. Bei den biologischen Lichtwirkungen muß daher auch die lichtelektrische Zerstreuung eine Rolle spielen. Um zu prüfen, welche Rolle ihr dabei zukommt, unternahm ich vorliegende Untersucuhng.

Ich habe mir dazu denselben Apparat gebaut, den Stark und Steubing in ihrer Arbeit abbilden. Statt des Quadrantelektrometers verwandte ich ein Einfadenelektrometer nach Wulf. 15 mm über der isolierten Glasplatte befand sich das Netz, welches die ausgeschleuderten Elektronen auffing. Die Belichtung erfolgte mit der Quarzlampe, die sich 15 cm über dem Apparat befand. Es wurde eine größere Anzahl Untersuchungen bei dieser Versuchsanordnung ausgeführt. Die Ergebnisse waren dieselben wie bei Stark und Steubing. Bei dieser Anordnung hielt es schwer, immer eine gleichgroße Oberfläche der zu belichtenden Flüssigkeit herzustellen. Ich hielt es daher für praktischer, statt der Glasplatten Uhrschälchen zu verwenden, eintauchende Platindrähte bewerkstelligten die Verbindung mit dem Elektrometer, die Platindrähte waren so geformt, daß sie längs des Randes der Flüssigkeit auflagen. Sie waren angelötet an einen Kupferdrahtbügel, der in einen Quecksilberkontakt eintauchte. So war es möglich, nach jeder

[1]) Graefes Arch. f. Ophthalmol. **103**.
[2]) Hallwachs, Wied. Annalen **37**. 1889.
[3]) Stoletow, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **106**. 1888.
[4]) G. C. Schmidt, Wied. Annalen **64**. 1898.
[5]) Zeitschr. f. physikal. Chemie **29**. 1899.
[6]) Zeitschr. f. physikal. Chemie **9**. 1908.

Untersuchung die Platindrähte herauszunehmen und zu reinigen. Über dem Netz war aus schwarzem Papier eine Blende angebracht, durch die garantiert war, daß immer eine gleichgroße Oberfläche belichtet wurde. Die Blende wurde immer so gelegt, daß die Platindrähte bei den Belichtungen beschattet waren. Der Abstand des Drahtnetzes von der Oberfläche der zu untersuchenden Flüssigkeit wurde auf 8 mm reduziert. Die mühsamste Arbeit bei der ganzen Untersuchung war das Reinigen der Uhrschälchen. Um Nachuntersuchern dieselbe zu erleichtern, möchte ich hier mitteilen, wie ich dabei verfahren. Aus einer größeren Serie von Uhrschälchen wurden zwei ausgesucht, die den geringsten lichtelektrischen Effekt zeigten. Nach jeder Untersuchung geschah ihre Reinigung mechanisch in reinem Wasser mit zwei frischen Tupfenmullappen. Der eine diente zum Halten des Uhrschälchens, der andere zum Reinigen. Jede Berührung mit den Händen wurde bei allen Manipulationen vermieden, mit Pinzetten, von denen jede immer nur für ein und dieselbe Manipulation bestimmt war, wurden sie umgelegt. Zuerst kamen sie in salzsauren Alkokol, hierauf in destilliertes Wasser und dann in absoluten Alkohol. Getrocknet wurden sie über einer Glühlampe. Der Platindraht wurde nach jeder Untersuchung nach Eintauchen in salzsauren Alkohol mehrmals ausgeglüht. Die Uhrschälchen wurden unmittelbar vor jedem Versuch lichtelektrisch auf ihre Reinheit geprüft. Zeigten sich am Elektrometer bei einer Belichtung von einer Minute ein Ausschlag von mehr als 3 Skalenteile, so wurden sie von neuem der Reinigung unterworfen.

Bei Beginn des Versuches wurde das Uhrschälchen mit der zu untersuchenden Flüssigkeit soweit gefüllt, daß der Rand der Flüssigkeit in den Schatten der Blende fiel, dann wurde der Platindraht aufgelegt und der Kontakt mit dem Elektrometer hergestellt. Nach genau 3 Minuten Belichtung wurde die erste Ablesung an dem Elektrometer vorgenommen. 3 Minuten nach der ersten Ablesung eine zweite. Der Strom wurde gemessen durch Feststellung der Zeit mittels einer Stoppuhr, die der Faden brauchte, um 100 Skalenteile zu durchlaufen. Wurden die Ergebnisse umgerechnet und ermittelt, wieviel Skalenteile in der Sekunde vom Faden durchlaufen wurden, so ergaben sich folgende Werte:

	1. Ablesung	2. Ablesung
Fluorescein	4,31	5,49
Eosin	3,31	4,35
Äsculin	0,31	1,20
Methylenblau	19,31	32,68
Anilinsulfat	4,56	16,01
Chinin. mur.	3,01	3,05
Fuchsin	49,31	54,35
Naphtholgelb	0,61	1,0
Naphtholschwarz	1,11	1,18
Chlorophyll (Gehe)	24,31	27,94
Sulfocyanin	$> 100,0$	
Azosäureblau	$> 100,0$	
Chryoidin	$> 100,0$	
Türkisblau	$> 100,0$	
Acredinorange	$> 100,0$	
Erica B. extra	$> 100,0$	
Janusblau	$> 100,0$	
Diaminrot	31,25	45,46

	1. Ablesung	2. Ablesung
Diamingrün	31,25	45,46
Auramin	83,33	> 100,0
Echtrot A	11,63	22,22
Oxaminviolett	20,00	25,00
Dianilgelb	20,00	22,22
Chicagoblau	6,76	9,80
Tartracin	0,15	0,25

Wie diese Tabelle zeigt, ergaben alle diese Farbstoffe einen deutlichen lichtelektrischen Effekt. Die Konzentration der Farbstoffe war beliebig gewählt, sie waren in doppelt und selbst destillierten Wasser gelöst, da 2 aus der Apotheke bezogene Proben dest. Wassers deutlich lichtelektrische Zerstreuung zeigten. Bei einem Teil der Farbstoffe durchlief der Faden im Elektrometer in weniger als 1 Sekunde die ganze Skala. Bei Farbstoffen, bei denen sich meßbare Geschwindigkeiten fanden, nahm der lichtelektrische Effekt mit der Belichtungszeit zu. Darum war es notwendig, Ablesungen immer nach genau gemessenen Belichtungszeiten vorzunehmen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung decken sich mit denjenigen früherer Forscher. Es erschien daher nicht erforderlich, die Serie noch weiter auszudehnen.

Die früheren Forscher hatten auch Stoffe gefunden, die keinen lichtelektrischen Effekt lieferten. Vor allem sind es Stoffe, die leicht verdampfen: Ich habe :Alkohol, Aceton, Benzin, Xylol, Äther darauf mit dem gleichen negativen Ergebnis geprüft. Die Dampfschicht, die sich bei der Belichtung über solchen Substanzen bildet, verhindert augenscheinlich die Wahrnehmung des lichtelektrischen Effektes. Auch Oberflächenwirkungen können in gleicher Weise wirken. Beim übermangansauren Kali fehlt bei dieser Versuchsanordnung der Effekt. Dies ist schon von früheren Forschern festgestellt und darauf aufmerksam gemacht worden, daß die lichtelektrische Zerstreuung mit der Oxydation zusammenhängt (Knoblauch). Der Umstand, daß bei einer Reihe von Substanzen der lichtelektrische Effekt nicht festzustellen war, beweist nicht, daß bei diesen Substanzen derselbe fehlt. Es gibt eben Umstände, die diesen verdecken, und deren Klärung erst noch des weiteren Studiums bedarf.

Zu einer besonderen Untersuchung wurde noch das elementarste Pigment, der Ruß, verwandt. Ein Uhrschälchen wurde über der Flamme einer Paraffinkerze mit einer dicken Rußschicht überzogen und dann in gleicher Weise wie die oben angegebenen Farbstofflösungen der Prüfung unterzogen. In weniger als einer Sekunde hatte der Faden des Elektrometers 100 Skalenteile durchlaufen. Die Reaktion war intensiver als bei allen oben geprüften Farbstofflösungen. Es kann dahingestellt bleiben, ob es die absorbierten Gase, Verunreinigungen oder der Kohlenstoff selbst ist, von dem die Elektronen stammen. Wie noch später gezeigt werden wird, ist der lichtelektrische Effekt der Ausdruck von chemischen Veränderungen, die in der belichteten Substanz auftreten. Darum kommt der Feststellung, daß Ruß eine sehr intensive lichtelektrische Zerstreuung zeigt, eine

besondere Bedeutung zu. In der Physik ist es üblich, Energiemessungen mittels der Thermosäule auszuführen. Diese Messungen haben zur Voraussetzung, daß die auffallende Energie im Ruß gleichmäßig in Wärme umgesetzt wird. Das ist nach obiger Feststellung nicht zutreffend. Man kann daher die im Ultraviolett gemessene Energie nicht mit der am roten Ende des Spektrums gemessenen in Vergleich stellen[1]).

Die Resultate dieser Untersuchung decken sich mit denen von Stark und Steubing und den früheren Forschern. Um zu prüfen, wie das Quarzlicht auf die Substanzen wirkt, wenn man ihm durch ein Glasfilter bestimmte Spektralteile entzieht, brachte ich zwischen Quarzlampe und der zu untersuchenden Substanz eine Glasplatte von 1 mm Dicke. Mit einem Schlag stand der Faden im Elektrometer. Bei allen Substanzen, die ich untersuchte, fand sich dasselbe Resultat. Wurde ein Stück schwarzes Papier statt der Glasplatte in den Strahlengang gebracht, so ging der Faden im Elektrometer immer langsam zurück. Die Aufladung am Elektrometer wurde infolge Isolationsmängel geringer, wenn gar kein Licht zur untersuchenden Substanz gelangen konnte. Daß sich bei Vorschaltung des Glases die Aufladung hielt, ist ein Beweis, daß von den Strahlen von mehr als λ 300 $\mu\mu$ immer noch eine geringe lichtelektrische Zerstreuung veranlaßt wurde. Dieser Versuch zeigt daher, daß die lichtelektrische Zerstreuung zunimmt, je kürzer die Wellen des erregenden Lichtes. Es ist dieselbe Erscheinung wie bei den photochemischen Vorgängen. Nach der sichtbaren Fluorescenz zu urteilen, hatte ich von den Strahlen von mehr als λ 300 $\mu\mu$ eine höhere lichtelektrische Zerstreuung erwartet. Ich hatte erwartet, daß Stoffe, die eine lebhafte Fluorescenz dem Auge bieten, auch einen erhöhten lichtelektrischen Effekt zeigen würden. Das war nicht festzustellen. Zu bedenken ist dabei, daß nur ein Teil der Fluorescenz sichtbar ist. Von dem Fluorescenzlicht gehört sicher ein erheblicher Teil der Strahlen in das Ultraviolett und entzieht sich unserer direkten Beobachtung. Bei den Metallen ist erwiesen, daß sich die Grenze, an der die lichtelektrische Zerstreuung beginnt, in ver-

[1]) Von dieser Erwägung ausgehend, habe ich in meiner Arbeit: Der Gehalt des Lichtes an Ultraviolett (Graefes Arch. f. Ophthalmol. **103**) absichtlich unterlassen, die mit dem Dember schen Photometer im Ultraviolett gemessene Energie auf Grund der Messungen mittels der Thermosäule in absolute Energie umzurechnen. Das hat den Physiker Prof. Dorno, der sich in Davos viel mit der Physik der Sonnenstrahlung befaßt, veranlaßt, mir in einer Erwiderung (Graefes Arch. f. Ophthalmol. **104**) eine Belehrung zu erteilen. Er bezieht sich dabei auch auf die calorimetrischen Messungen der Sonnenenergie, die am Weltmusterinstitut, dem Astrophysical Observatory of the Smithsonion Institution der Vereinigten Staaten ausgeführt werden. Er zitiert auch in seinen Arbeiten vielfach die dort gewonnenen Kurven. Diese Kurven geben ebenso wie seine eigenen Untersuchungen ein falsches Bild über die Energieverteilung im Sonnenlicht. Dorno meint, daß der Arzt hierin an die Feststellung des Physikers gebunden sei. Ich bin der Ansicht, daß hier das Auge des Arztes besser gemessen als Dorno und die Physiker des Weltmusterinstituts mit ihren Instrumenten.

schiedenen Wellenlängenbereichen liegt. Daß sich bei mir die lichtelektrische Zerstreuung bis zu der Wellenlänge von λ 300 $\mu\mu$ immer gleich erschien, halte ich für einen Mangel meiner Versuchsanordnung. Die Physiker bedienen sich zu ihren Untersuchungen an den Metallen feinerer Methoden. Sie bringen dabei die Metalle in einen evakuierten oder mit besonders reinen Gasen gefüllten Raum. Mir bietet sich nicht die Möglichkeit, solche Versuche feiner durchzubilden, für die nachfolgenden Betrachtungen genügen auch die bereits vorliegenden Feststellungen.

Wir können uns bereits jetzt die Frage vorlegen: Wie wirkt das Licht auf die Materie?

Das Licht wirkt nur auf die Stoffe, von denen es absorbiert wird. Die Absorption ist abhängig vom chemischen Aufbau der Stoffe. Von diesem wird es auch abhängen, ob die Lichtstrahlen in den Stoffen nur die Schwingungen der Moleküle erhöhen oder in deren Inneres eindringen. Die Strahlen jenseits von Rot scheinen nur die Schwingungen der Moleküle zu erhöhen und daher nur thermische Wirkungen hervorzubringen. Im sichtbaren Spektralteil sehen wir am augenfälligsten, wie ungleich die Absorption des Lichtes erfolgt. Nur die zu der Farbe der Stoffe komplementären Strahlen werden von ihnen absorbiert. Zu den thermischen Wirkungen gesellen sich chemische, und je kurzwelliger die Strahlen werden, desto mehr steigert sich ihre chemische Wirksamkeit. Durch die Strahlen im äußeren Ultraviolett werden viele Stoffe rasch zerstört. Stark und Steubing bemerken ausdrücklich, daß schon während der kurzen Belichtungszeit an der Oberfläche mancher Stoffe Farbenwechsel zu erkennen war. In meiner Arbeit: Biochemische Wirkungen des Lichts, habe ich zu zeigen versucht, daß sich alle organischen Substanzen im Licht bis auf ihre Elemente und Radikale abbauen lassen.

Mit den Veränderungen, die das Licht am Molekül erzeugt, sind aber auch Energieausstrahlungen verknüpft. Die Strahlen, die als Wärme wirken, erzeugen wieder eine Wärmestrahlung. Die Strahlen, die chemisch wirken, erzeugen Fluorescenz und lichtelektrische Zerstreuung. Bei der Fluorescenz und der lichtelektrischen Zerstreuung handelt es sich um Loslösung von negativen Elektronen. Bei der Fluorescenz fallen nach den jetzt geltenden Anschauungen die Elektronen wieder in das Molekül zurück. Dabei erzeugen sie elektromagnetische Störungen, die als Fluorescenz sich bemerkbar machen. Sie gelangen bei dieser Umlagerung nicht wieder an dieselbe Stelle im Molekül, durch ihre veränderte Lagerung, verändert sich das Gefüge des Moleküls und schließlich sehen wir an demselben chemische Umwandlungen auftreten. Bei der lichtelektrischen Zerstreuung handelt es sich um denselben Prozeß, nur erfolgt die Loslösung der negativen Elektronen so energisch, daß sie nicht auf das Molekül zurückfallen können. Bei der Versuchsanordnung, wie sie Stark und Steubing getroffen, und wie ich sie nachgeprüft habe, wurden die Elektronen 15 mm weit aus der Substanz herausgeschleudert. Das bedingt rasche Umwandlungen im Aufbau des Moleküls. Der Umstand, daß wir im sichtbaren Spektralteil vielfach bei der Lichtabsorption keine Fluorescenz auftreten sehen, dürfte nichts an dieser Anschauung ändern, denn wir sind berechtigt anzunehmen, daß sie sich in solchen Fällen infolge des langsamen Verlaufes des chemischen Vorgangs unserer Beobachtung entzieht. Daß auch dort mit der Lichtabsorption chemische Veränderungen verknüpft sind, ersehen wir daran, daß sich bei solchen Stoffen mit der Zeit das Lichtabsorptionsvermögen verändert. Sie verschießen.

Diese Betrachtungen haben uns gelehrt, daß der Lichtstrahl, der in ein Molekül eindringt, auch eine Ausstrahlung von Energie veranlaßt, und es ist nichts auffälliges, wenn die ausstrahlende Energie auf benachbarte Moleküle einwirkt, die dieses Licht nicht zu absorbieren vermögen. Da die Veränderungen des absorbierenden Moleküls chemischer Natur sind, so würde schon die Erhaltung des chemischen Gleichgewichtes Veränderungen am Nachbarmolekül erheischen. Aber das ist nicht der einzige Weg. In dem lichtabsorbierenden Molekül wird Fluorescenz und lichtelektrische Zerstreuung ausgelöst. Das Fluorescenzlicht kann auf das Nachbarmolekül wirksam werden, während das erregende Licht nicht in dessen Struktur einzudringen vermag. Da, wo lichtelektrische Zerstreuung mit der Fluorescenz verknüpft ist, werden die aus dem lichtabsorbierenden Molekül herausgeschleuderten Elektronen von dem Nachbarmolekül aufgefangen. Auf diesem Weg können Lichtstrahlen Moleküle verändern, die das Licht direkt gar nicht zu absorbieren vermögen. Wir sehen hier den elementarsten Vorgang der optischen Sensibilisation.

Ich habe die optische Sensibilisation an Eiweißlösungen eingehender studiert. Dialysierte Eiweißlösungen beginnen in Blau und Violett zu absorbieren und ihr Absorptionsvermögen wird besonders hoch im Ultraviolett. Unter Einwirkung dieser Strahlen fluorescieren diese Lösungen und nur die Strahlen, die diese Fluorescenz erzeugen, sind imstande, die von mir festgestellten Veränderungen zu erzeugen. Setzt man der Eiweißlösung Eosin oder einen anderen Farbstoff zu, der von ihr absorbiert wird, so wird die Lichtwirkung auf die Eiweißlösung erhöht. Es werden jetzt noch diejenigen sichtbaren Strahlen wirksam, die der Farbstoff absorbiert. Das von dem absorbierenden Molekül des Sensibilisators ausstrahlende Fluorescenzlicht bedingt in den Sensibilisationsversuchen, wie ich und viele andere sie ausgeführt haben, nicht die Veränderung an dem Eiweißmolekül, denn die Strahlen des Fluorescenzlichtes waren, da meist mit Tageslicht bestrahlt wurde, auch im einfallenden Licht enthalten und in diesem auf die Eiweißmoleküle wirkungslos. Es bleibt daher nur die Erklärung: Die aus dem Sensibilisator herausgeschleuderten Elektronen werden von den benachbarten Eiweißmolekülen aufgefangen und verändern deren Gefüge. Diese Anschauung hat zur Voraussetzung, das mit der Fluorescenz immer auch lichtelektrische Zerstreuung verknüpft ist. Sollte dies nicht der Fall sein, sollte es Fluores enz auch ohne lichtelektrische Zerstreuung geben, so würde diese Erklärung doch berechtigt sein. Bei der optischen Sensibilisation sind die Moleküle des Sensibilisators mit dem Stoff, der sensibilisiert wird, eng verknüpft, sie sind adsorbiert. Bei dieser engen Verknüpfung der beiden Moleküle wäre ein Übertritt der Elektronen denkbar, die bei isolierter Belichtung auf das Molekül des Sensibilisators wieder zurückfallen.

Zur Klärung dieser Frage habe ich eine Reihe von Versuchen ausgeführt. Zunächst wurde eine Lösung von Hühnereiweiß, wie ich sie bei meinen früheren Sensibilisationsversuchen verwandt, hergestellt und

auf ihre lichtelektrische Zerstreuung in derselben Weise wie die oben angeführten Farbstoffe geprüft. Es wurden nach je 3 Minuten Belichtung 4 Ablesungen vorgenommen. In der Sekunde wurden bei der

1. Ablesung 3,23 Skalenteile
2. „ 1,39 „
3. „ 1,18 „
4. „ 0,97 „

vom Faden im Elektrometer durchlaufen. Es zeigte sich hier ein Unterschied mit den Ergebnissen bei den oben untersuchten Farbstoffen. Bei diesen nahm die lichtelektrische Zerstreuung mit der Dauer der Belichtung zu, hier zeigte sich auch bei Wiederholung ganz gleichmäßig mit der Dauer der Belichtung eine deutliche Abnahme. Die Erklärung dieses Befundes entnehme ich meinen früheren Versuchen. In jenen Arbeiten habe ich gezeigt, daß sich unter Einwirkung von Licht aus leichtlöslichen schwerer lösliche Eiweißkörper bilden. Diese Umwandlung der Eiweißkörper macht sich hier an der Oberfläche der Eiweißlösung geltend. Diese Verdichtung vermindert die lichtelektrische Zerstreuung.

Um zu prüfen, ob bei der optischen Sensibilisation aus den Sensibilisatoren herausgeschleuderten Elektronen tatsächlich von den Eiweißkörpern zurückgehalten werden, wurden weitere Versuche vorgenommen. Es wurden von derartigen Farbstoffen Lösungen hergestellt. In dem einen Röhrchen wurden sie mit gleichen Teilen Wasser verdünnt, im anderen mit derselben Menge jener Eiweißlösung. Es wurde zunächst der mit Wasser, dann der mit der Eiweißlösung verdünnte Farbstoff in der angegebenen Weise auf die lichtelektrische Zerstreuung geprüft. Das Ergebnis war folgendes:

	1. Ablesung	2. Ablesung
Fluorescin + H_2O	2,86	4,17
Fluorescin + Eiweiß	2,63	2,38
Fuchsin + H_2O	> 100,0	> 100,0
Fuchsin + Eiweiß	40,0	39,0
Azofuchsin + H_2O	> 100,0	> 100,0
Azofuchsin + Eiweiß	0,96	0,93
Phloxin + H_2O	15,39	18,18
Phloxin + Eiweiß	11,11	10,0
Chinin. mur. + H_2O	4,0	4,76
Chinin. mur. + Eiweiß	2,32	2,08
Azeosin + H_2O	33,02	60,0
Azeosin + Eiweiß	11,11	10,0
Methylenblau + H_2O	> 100,0	> 100,0
Methylenblau + Eiweiß	7,70	9,09
Optochin. mur. + H_2O	8,33	10,0
Optochin. mur. + Eiweiß	3,23	3,57
Eosin + H_2O	1,18	2,33
Eosin + Eiweiß	6,06	5,26

Diese Aufstellung zeigt, daß bei allen Farbstoffen, die mit H_2O verdünnt waren, die lichtelektrische Zerstreuung mit der Dauer der Belichtung zunahm. Bei allen Farbstoffen war durch den Zusatz der Eiweißlösung der lichtelektrische Effekt vermindert und die lichtelektrische Zerstreuung nahm bei einigen Farbstofflösungen in Eiweiß ab, bei anderen etwas zu. Es dürfte dies an der verschiedenen Konzentration der Farbstoffe liegen. Eine Verzögerung war augenscheinlich auch dabei durch den Zusatz der Eiweißlösung bedingt.

Eine auffallende Abweichung bot das Eosin. Bei der deutlichen Fluorescenz hatte ich einen viel höheren lichtelektrischen Effekt erwartet und bei Zusatz von Eiweiß war die lichtelektrische Zerstreuung größer als bei Zusatz von Wasser. Nochmalige Untersuchungen ergaben dasselbe Resultat. Ich vermute, daß bei dem Eosin Oberflächenveränderungen das abweichende Verhalten bedingen.

Ich habe daran gedacht, daß der hohe Bromgehalt des Eosins dabei eine Rolle spielt und habe Bromkali auf seine lichtelektrische Zerstreuung untersucht, an demselben war kein lichtelektrischer Effekt festzustellen. Ich habe dann auch einer Eiweißlösung Bromkali zugesetzt und nun geprüft, wie das Bromkali die lichtelektrische Zerstreuung der Eiweißlösung beeinflußt. Es wurden 4 Ablesungen vorgenommen:

	1. Abl.	2. Abl.	3. Abl.	4. Abl.
Eiweiß + H_2O	1,85	1,41	1,21	1,11
Eiweiß + KBr	1,56	1,16	0,98	0,91

Der Versuch zeigt deutlich, daß die lichtelektrische Zertreuung der Eiweißlösung durch KBr vermindert wird. Ob sich daraus die eigentümlichen Verhältnisse bei der Eosinlösung erklären lassen, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

Nach diesen Untersuchungen halte ich es für erwiesen, daß die aus dem Sensibilisator herausgeschleuderten Elektronen bei der optischen Sensibilisation von den Eiweißkörpern aufgefangen werden und an diesem die beobachteten Veränderungen erzeugen.

So erkläre ich mir den Sensibilitätsvorgang, wie ich ihn am leblosen Eiweiß studiert habe. Die optische Sensibilisation bei Tier und Pflanze, von der Amoebe bis herauf zum Menschen beruht meiner Ansicht nach auf diesem Vorgang.

Sehr lehrreich sind hier die Versuche Hertels[1]). Er hat Seeigeleier künstlich befruchtet. Diffuses Tageslicht hatte auf den Zellteilungsprozeß keinen Einfluß, es zeigte sich aber eine deutliche Verzögerung der Furchungsphasen, wenn in Eosinwasser belichtet wurde. Setzte er die Eier der Einwirkung von grünem Licht von λ 523 $\mu\mu$ aus, so hatte dieses Licht auf den Zellteilungsprozeß nur dann einen erheblichen Einfluß, wenn dem Seewasser etwas Eosin zugesetzt war. Ferner belichtete er Aufschwemmungen von Bakterien und Paramäcien mit spektral zerlegtem Licht. In der einen Versuchsreihe war kein Farbstoff, bei den anderen sehr schwache Eosin- und Erythrosinlösung zugesetzt. Die Eosinlösung absorbierte das Licht zwischen λ 535 bis 470 $\mu\mu$, die Erythrosinlösung von λ 525 bis 485 $\mu\mu$. Zur Belichtung verwandte er Licht von λ 518 $\mu\mu$ und von λ 448 $\mu\mu$. An den un-

[1]) Zeitschr. f. allg. Physiol. 4 u. 5.

gefärbten Aufschwemmungen waren mit beiden Lichtarten nach halbstündiger Belichtung keine Veränderungen festzustellen, an den gefärbten Aufschwemmungen aber wurde mit dem Licht von λ 518 $\mu\mu$, das von beiden Farbstoffen absorbiert wurde, in der Zeit von 1—3 Minuten der Tod der Organismen bewirkt, während das Licht von λ 448 $\mu\mu$, das von den Farbstoffen nicht absorbiert wurde, wirkungslos blieb. Bei diesen Versuchen wurde das zur Belichtung verwandte Licht nur von den Molekülen des Farbstoffes absorbiert. Von diesen Molekülen muß der Reiz ausgegangen sein, der das Zellplasma der Organismen so veränderte, daß in kürzester Zeit ihr Tod eintrat. Diese Versuche dürften zeigen, wie rasch und wie intensiv auf diesem Weg das Licht auf das Zellplasma einzuwirken vermag, das gar nicht imstande ist, dieses Licht zu absorbieren. Wie ich oben ausgeführt, können es nur die Elektronen sein, die das einfallende Licht aus den Molekülen des Sensibilisators herausschleudern und diese Veränderung bewirken.

Autorenverzeichnis.

Atzler, Edgar, und Gunther Lehmann. Über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Gefäße. S. 118.

Basler, Adolph. Über die Blutbewegung in den Capillaren. II. Mitteilung. Beziehungen zwischen Strömungsgeschwindigkeit und Druck. S. 212.

de Boer, S. Die autonome Innervation des Skelettmuskeltonus. S. 41.

Ebbecke, U. Die lokale galvanische Reaktion der Haut. S. 230.

Fleisch, Alfred. Die Wasserstoffionenkonzentration als Regulator der Atemgröße. S. 270.

Gatscher, S., siehe Kreidl und Gatscher.

Handovsky, Hans. Quantitative Beiträge zur Frage des Zusammenwirkens von Ionen und organischen Giften. I. Mitteilung. S. 173.

Heesch, Karl. Untersuchungen über die Umladbarkeit von Zellen, Zellbestandteilen und Membranen. S. 198.

Le Heux, J. W. Cholin als Hormon der Darmbewegung. III. Mitteilung. Die Beteiligung des Cholins an der Wirkung verschiedener organischer Säuren auf den Darm. S. 280.

— Cholin als Hormon der Darmbewegung. IV. Mitteilung. Über den Einfluß des Cholins auf die normale Magen-Darmbewegung. S. 301.

Kauffmann, Friedrich, und Wilhelm Steinhausen. Über die Abhängigkeit der Reflexzeit von der Stärke des Reizes. S. 12.

Kochmann, M. Wirkung des Cocains auf das Froschherz und seine Gewöhnung an das Gift. S. 158.

Kolm, Richard, und Ernst P. Pick. Über inverse Herzwirkungen parasympathischer Gifte. S. 108.

Kreidl, A., und S. Gatscher. Physiologisch-akustische Untersuchungen. II. Mitteilung. Über das diotische Schwebungsphänomen bei einem einseitigen Tauben (Acusticus-Tumor). S. 106.

v. Kries, J. Bemerkungen zur Theorie der Muskeltätigkeit. S. 66.

Lehmann, Gunther, siehe Atzler und Lehmann.

Pick, Ernst P., siehe Kolm und Pick.

Riesser, Otto. Untersuchungen an überlebenden roten und weißen Kaninchenmuskeln. S. 137.

Rosemann, R. Beiträge zur Physiologie der Verdauung. VIII. Mitteilung. Die Bedeutung der Chlorverarmung des Körpers für die Magensaftsekretion. S. 1.

Schanz, Fritz. Die physikalischen Vorgänge bei der optischen Sensibilisation. S. 311.

Senner, Wilhelm. Über Atmung in bewegter Luft. S. 97.

Steinhausen, Wilhelm, siehe Kauffmann und Steinhausen.

Vorschütz, Joseph. Ruhestrom und Durchlässigkeit. II. Mitteilung. Untersuchungen mit Alkaloidsalzen und einigen anderen organischen Elektrolyten. S. 54.

Wachholder, Kurt. Haben die rhythmischen Spontankontraktionen der Gefäße einen nachweisbaren Einfluß auf den Blutstrom? S. 222.

Weigert, Fritz. Ein photochemisches Modell der Retina. S. 177.

MBL WHOI Library - Serials
5 WHSE 05771